

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1930 — N° 23

L'AGRANULOCYTOSE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1930

PAR

Pierre DELVOYE

Ancien Externe des Hôpitaux

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né à Tunis le 18 Février 1907

MEMBRES DU JURY :

MM. COSTANTINI, Professeur de clinique chirurgicale.....	Président
AUBRY, Professeur de clinique médicale.....	Juges
RAYNAUD, Professeur de clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées..	
HOUËL, Agrégé (obstétrique).....	

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1930 — N° 23

L'AGRANULOCYTOSE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1930

PAR

Pierre DELVOYE

Ancien Externe des Hôpitaux

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né à Tunis le 18 Février 1907

MEMBRES DU JURY :

MM. COSTANTINI, Professeur de clinique chirurgicale.....	Président
AUBRY, Professeur de clinique médicale.....	Juges
RAYNAUD, Professeur de clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées..	
HOUËL, Agrégé (obstétrique).....	

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. LEBLANC (*,  , I. ).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (*, I. ).
ASSESEUR.....	GILLOT (I. ).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique	CANGE (*, I. ).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cuta- nées	RAYNAUD (*,  , I. ).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (*,  , I. ).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	LAFFONT (*,  , I. ).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie	LOMBARD ( , I. ).
Clinique médicale.....	AUBRY (*,  , I. ).
Histologie et Embryologie.....	WEBER (*,  , I. ).
Anatomie pathologique	POUJOL (I. ).
Chimie biologique et médicale.....	MAILLARD (*, I. ).
Hygiène, hydrologie et climatologie..	CHASSEVANT (O. *, O.  , I. ).
Physiologie	TOURNADE (O. *,  , I. ).
Pharmacie	MUSO (I. ).
Médecine légale	GIRAUD (O. *,  , I. ).
Anatomie.....	LEBLANC (*,  , I. ).
Microbiologie et cryptogamie.....	PINOY (*, I. ).
Physique médicale	PORTES (*,  , I. ).
Anatomie médico-chirurgicale et méde- cine opératoire.....	CABANES (*,  , I. ).
Parasitologie et zoologie médicale....	SENEVET ( , A. ).
Chimie minérale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (A. ).
Pathologie générale et pathologie médicale	POROT (A. ).
Thérapeutique.....	LEBON (*,  , A. ).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. ).	MM. HERAIL (*, I. ).
VINCENT (*, I. ).	SOULIE (*, I. ).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes.....	MM. FUSTER (*,  , I. ).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..	ABOULKER (*, ).

AGRÉGÉS

Chirurgie	}	MM. DUBOUCHER (I. ).
Médecine		FERRARI (I. ).
Physiologie		MOGGI (*).
Anatomie		N....
Chimie médicale		N....
Obstétrique.....		HERMANN ( , A. ).
Histologie.....		RIBET ( , A. ).
Histoire naturelle pharmaceutique..		N...
		HOUEL (*,  , A. ).
		COURRIER ().
		N....



NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Si je sais, au cours de ma carrière médicale, comprendre la souffrance d'autrui je le devrai

A MA MERE

dont la tendresse ne m'a jamais trompé et dont la sensibilité exquise a formé mon cœur.

Si je sais me maintenir toujours sur le droit chemin de la vie je le devrai

A MON PERE

Si je sais un jour travailler pour me rendre utile je le devrai

A Monsieur le Professeur COSTANTINI

Professeur de clinique chirurgicale

MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

à qui nous avons entendu dire au lit d'un malade : « C'est une satisfaction de l'existence d'arriver à des résultats semblables. »

Nous n'oublierons jamais rien de ce Maître.

Je leur dédie cette thèse.

J'exprime toute ma gratitude

A Monsieur le Docteur BENHAMOU
qui a bien voulu nous aider dans notre tâche

ET A MES JUGES

Monsieur le Professeur AUBRY
*qui ne nous a pas ménagé les marques
de son amabilité*

Monsieur le Professeur RAYNAUD
*qui a été notre Maître et a bien voulu faire partie
de notre jury de thèse*

Monsieur le Professeur agrégé HOUEL

*il sait combien il nous est agréa-
ble de le voir aujourd'hui parmi
nos juges.*

*Les mois que nous avons pas-
sés à la salle Tarnier, dans une
atmosphère de travail et de cor-
dialité, compteront toujours
parmi nos meilleurs souvenirs.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PRÉAMBULE

Dans le cours du mois de décembre 1929, M. le Professeur COSTANTINI était appelé en consultation chirurgicale auprès d'une malade qui présentait des lésions buccales et pharyngées avec température élevée. L'hypothèse d'une angine de LUDWIG était envisagée, mais une formule leucocytaire montra l'absence de polynucléaires dans le sang ; par ce fait même était posé le diagnostic d'agranulocytose.

Le Professeur COSTANTINI nous proposa cette affection, encore assez peu connue, comme sujet de notre thèse : nous l'en remercierons toujours ; car, si difficile que soit l'étude d'une question actuellement si complexe, l'intérêt qu'on y prend fait beaucoup oublier des difficultés qu'on rencontre.

Ces difficultés ont été assez nombreuses : car nous avons dû diriger nos recherches dans la littérature allemande, très abondante sans doute, mais aussi bien éloignée de nous.

Heureusement, nous avons rencontré des concours aimables et les circonstances nous ont favorisé.

M. le Professeur COSTANTINI nous a d'abord appris par son exemple qu'il fallait savoir se hausser au-dessus des petites habitudes de la pratique journalière pour envisager les problèmes les plus vastes de la pathologie et les grands syndromes d'où sont susceptibles de se détacher ensuite les affections dites médicales ou chirurgicales. Celui qui ne sait pas dominer ses connaissances risque fort d'être amoindri par elles et de n'y voir plus goutte.

Il nous a encore aidé constamment de ses conseils dans bien des cas où nous étions embarrassé pour les raisons les plus diverses et il a bien voulu demander pour nous à MM. le Docteur BINET et le Professeur AUBRY l'observation originale dont est née l'idée de cette thèse.

Après que nous eûmes décidé d'aborder cette étude, nous avons été assez heureux pour voir deux cas d'agranulocytose.

Un de ces cas nous a été signalé par le professeur AUBRY à qui va notre reconnaissance pour l'amabilité dont il a fait preuve à notre égard. Le deuxième a été publié par MM. les Médecin-Commandant DESPUJOLS et le Médecin-Lieutenant MARTY dans les *Archives de Médecine militaire* : Il s'agissait d'un malade fort intéressant qu'ils nous ont permis de suivre dans leur service de l'hôpital Maillot, et qui a été pour nous une magnifique illustration de tout ce qu'on a pu dire sur cette question déjà vaste de l'agranulocytose.

Question vaste, en effet, et où nous avons été assez heureux pour être guidé par M. le Docteur BENHAMOU qui possédait de nombreux documents et nous les a donnés en même temps qu'il nous prodiguait ses conseils de médecin parfaitement au courant de la question, puisqu'il a aidé lui-même à l'éclaircir par ses publications antérieures.

Enfin, nous devons remercier M. le Professeur AUBERTIN qui nous a si aimablement reçu et a bien voulu nous faire part de ses idées sur l'agranulocytose, telle qu'elle doit être envisagée maintenant.

Ainsi, les concours ne nous ont pas manqué, on les reconnaîtra en lisant dans cette thèse ce qu'il peut y avoir de bon. Pour le reste, nous avons pris

quelques initiatives que nous nous efforcerons de défendre.

En l'absence d'une étiologie sûre, nous nous sommes fondé, pour classer les diverses observations d'agranulocytose, sur la numération globulaire et l'équilibre leucocytaire. Ce disant, nous avons considéré comme agranulocytoses pures certains cas . habituellement considérés comme agranulocytoses survenant au cours de septicémies, ou d'origine toxique. Nous avons essayé d'étudier à fond cette agranulocytose pure, puis nous avons montré comment, d'associations en associations, on en arrive à des formes d'agranulocytose qui n'ont plus qu'un rapport déjà lointain avec le premier groupe envisagé et, peu à peu, se confondent avec les autres syndromes connus de la pathologie sanguine. Il se retrouve, néanmoins, en elles des éléments communs à toute affection où les polynucléaires sont complètement absents, si bien que l'agranulocytose n'apparaît plus que comme un syndrome qu'on observe souvent à l'état pur, parfois aussi associé.

La connaissance de ce syndrome une fois acquise, le médecin qui se trouve en sa présence doit le reconnaître, envisager son évolution future et soigner le malade. Et nous avons réservé, pour la fin de notre étude, le diagnostic, le pronostic et le traitement dont les résultats pratiques sont les mêmes, qu'il s'agisse de syndromes agranulocytaires purs ou associés.

INTRODUCTION

Ces mots « *syndrome agranulocytaire* » désignent un aspect particulier du sang : les globules rouges sont normaux ; la leucopénie est plus ou moins prononcée. Il n'y a pas de polynucléaires et l'organisme n'est plus défendu contre l'infection.

L'altération initiale est dans la moelle osseuse qui ne fabrique plus d'éléments myéloïdes.

Nous pourrions entreprendre tout de suite l'étude de l'agranulocytose, mais il nous a semblé qu'il serait intéressant pour le développement normal des idées de rappeler tout d'abord quelques notions élémentaires sur la pathologie de cette moelle osseuse.

La moelle osseuse, chez l'embryon, concourt à la formation de toutes les cellules blanches et des hématies. Chez l'adulte, elle ne contient plus à l'état actif que les centres générateurs des polynucléaires ou granulocytes, des globules rouges et des mégacaryocytes d'où naissent les plaquettes.

Sous des influences diverses les centres hématopoïétiques peuvent être appelés à activer la formation des globules et même à jeter dans la circulation des globules incomplètement évolués. C'est ce qui se passe dans l'anémie.

Chez des sujets sans doute prédisposés, ou bien par l'effet d'un facteur hypertoxique, la moelle, frappée d'incapacité, ne produit plus de globules :

c'est l'anémie aplastique par ou avec anhématopoïèse.

Une atteinte des mégacaryocytes a pour résultat une altération quantitative ou qualitative des plaquettes et une théorie actuelle veut que ce soit là un facteur important dans l'étiologie du purpura.

Enfin, tous les éléments de la moelle appelés à jouer un rôle générateur dans l'hématopoïèse de l'adulte peuvent être lésés ; il y a alors panmyélophthisie, c'est-à-dire anémie, thrombopénie et diathèse hémorragique.

Il y a toujours une diminution plus ou moins considérable des granulocytes dans l'anémie aplastique et la panmyélophthisie, mais ils ne sont pas touchés électivement. L'atteinte élective n'est réalisée que dans l'agranulocytose telle que l'a décrite SCHULTZ. C'est ce qui donne son caractère bien personnel à ce syndrome.

HISTORIQUE

Bien que les publications soient déjà fort nombreuses, l'historique de l'agranulocytose est court puisque les faits dont il s'agit n'ont été baptisés qu'en 1922.

Nous disons baptisés, car l'agranulocytose était née déjà en 1907. Au début de 1907, TURK publia, en effet, sous le titre de « Maladie infectieuse au cours d'une involution du système granulocytaire », un cas rare de septicémie à staphylocoques, caractérisé par un tableau hématologique extraordinaire et un état non moins curieux de la moelle osseuse. Et il disait dans une très belle leçon : « On voit des sujets chez lesquels, pour une raison quelconque, l'appareil granulocytaire est soit mal développé, soit en état de fonctionnement défectueux... Ils sont trahis par leur moelle osseuse au moment d'une infection... qui prend chez eux une allure grave, ne rencontrant qu'une faible défense leucocytaire. » Il se défendait d'émettre là autre chose qu'une hypothèse ; et, pourtant, depuis vingt-trois ans, en a-t-on dit davantage ?

STURSBURG en 1912, MARCHAND en 1913, décrivaient chacun un cas à peu près semblable dont ils tirèrent les mêmes conclusions que TURK.

Et l'on arrive à 1922, époque où SCHULTZ parla de quelques formes rares d'angine.

« Il s'agissait de cas à dénouement fatal ayant atteint des femmes de 38 à 61 ans, normalement

constituées; l'une d'elles avait, cependant, une aortite spécifique. La maladie avait duré trois à quatre jours dans trois cas, une à deux semaines dans les autres. La fièvre était élevée; dans trois cas, il y avait un ictère net. Les cinq malades présentaient des processus profondément nécrosants. Quatre à une amygdale ou aux deux; dans la cinquième la gangrène était localisée à la base de la langue, au pharynx et au larynx, tandis qu'une amygdale seulement paraissait recouverte d'un enduit blanchâtre. Ces processus gangréneux tendaient à gagner les régions voisines du voile du palais. Une fois, il y avait, en même temps, une vaginite gangréneuse. Dans trois cas, on ne put constater, ni cliniquement, ni anatomo-pathologiquement, aucune tuméfaction de la rate ou du foie. Dans deux cas, ces organes étaient modérément augmentés de volume. Les ganglions lymphatiques étaient normaux, à part une légère tuméfaction des ganglions angulomaxillaires. Il n'y avait pas de diathèse hémorragique. La quantité des leucocytes du sang était anormalement basse (au maximum 1.800). Les neutrophiles étaient absents ou en nombre très faible. Le nombre des plaquettes était normal.

« Au point de vue bactériologique, on a trouvé dans un seul cas le bacille de LÖEFFLER.

« Dans les résultats d'autopsie, le fait le plus remarquable microscopiquement en la moelle osseuse était la disparition complète ou presque complète des leucocytes : myélocytes neutrophiles et éosinophiles. » Et SCHULTZ terminait son rapport en ces termes :

« Nous inclinons à croire qu'il s'agit ici d'infection ayant un caractère propre avec lésion profonde de la moelle osseuse dans le domaine du système

des granulocytes, ayant comme effet une catastrophique incapacité de résistance des tissus contre les atteintes d'origine bactérienne ou autre. *Je propose de les nommer agranulocytose.* »

A cette même séance, au cours de la discussion que soulevait le rapport de SCHULTZ, FRIEDEMANN parla lui aussi de deux cas semblables qu'il avait observés. Il en publia deux autres en 1923 en proposant le terme d'angine agranulocytotique. Cette appellation, qui mettait l'angine au premier plan de l'affection, qui en faisait même le *primum movens*, ne résista pas à la critique : le terme d'agranulocytose subsista.

Si nous avons insisté sur ces débuts de l'agranulocytose, si nous avons reproduit textuellement la publication initiale de SCHULTZ, c'est que la littérature est pleine des débats qui se sont élevés autour de cette publication.

Une étiquette était collée sur un tiroir nouveau. Et dans ce tiroir ne tardèrent pas à affluer les observations venues de tous côtés. On se mit à découvrir des cas nombreux, dont certains dépassaient un peu les cadres de la conception de SCHULTZ.

Après Mlle LÉON, élève de SCHULTZ, qui donna en détail les cinq observations initiales de son maître, LAUTER, en 1924, rapporta un cas de guérison. BANTZ, en 1925, observa l'affection chez un enfant de 4 ans 1/2. D'autres publièrent des observations qui se différenciaient du tableau clinique de SCHULTZ par la coexistence de syndromes hémorragiques ou d'anémie.

L'agranulocytose occupait alors un champ très vaste ; et SCHULTZ en 1925, avec JACOBOWITZ, jugea utile de faire une mise au point. Il rappela que les symptômes décrits par lui constituaient « un tableau

remarquablement constant et non équivoque ». La maladie ne devait pas être rangée parmi les affections septiques se poursuivant avec diathèse hémorragique, anémie ou thrombopénie. L'ictère était très fréquent ; il ne devait pas y avoir de symptômes endocarditiques, non plus que de manifestations préalables pouvant être considérées comme causes d'infection. A ce moment déjà SCHULTZ (il y reviendra plus tard) ne considère pas l'angine comme le premier symptôme nécessaire de l'agranulocytose.

D'après ces critères, il jugeait sévèrement les vingt-trois cas publiés alors, refusait le droit de cité aux observations antérieures à 1922 de TURK, MARCHAND, STURSBURG et à d'autres plus récentes de BANTZ et ZADEK, EHLMANN et PREUSS. Il n'acceptait qu'avec méfiance l'observation de LAUTER où la maladie guérit, sous le prétexte qu'il n'y avait pas d'ictère.

Aussi tous ceux qui écrivent sur l'agranulocytose se demandent-ils toujours si leurs observations sont conformes aux « symptom-complex » de SCHULTZ, au tableau clinique selon l'esprit de SCHULTZ.

Et l'on discute encore pour savoir s'il faut conserver à l'agranulocytose les limites étroites que lui a assignées SCHULTZ ou s'il faut en faire, au contraire, un syndrome général. Cette dernière conception tend de plus en plus à l'emporter à mesure que l'on apprend à connaître cette nouvelle venue dans la pathologie sanguine.

Tous les noms de l'école allemande seraient à citer : ils seront bien mieux à leur place dans la bibliographie.

A côté de l'école allemande, l'école française a apporté depuis 1926 (année où parut l'observation de FLANDIN) une large contribution à la question.

Elle y a surtout apporté ses qualités, si appréciables dans un chapitre aussi troublé, de concision et de clarté ; et à qui, désormais, parle d'agranulocytose, il est impossible de ne pas citer à côté de SCHULTZ en Allemagne, en France, AUBERTIN. Après AUBERTIN, CLERC, DESCHAMP, STIEFFEL, Mmes POUZIN MALEGUE, BERTRAND FONTAINE, MM. MOUQUIN, FLEURY, enfin, BENHAMOU d'Alger, ont rapporté des observations intéressantes de syndromes agranulocytaires purs ou associés. L'école française s'est plus particulièrement occupée du rôle qu'y jouaient la syphilis et le traitement arsénobenzolique.

Les écoles anglaise et américaine ont publié elles aussi un très grand nombre d'observations (KASTLIN, MOORE et WIEDER, DOOD et WILKINSON). Il faudrait citer encore quelques auteurs italiens et tchécoslovaques. Des Japonais même, TOKUE et JASUMOTO ont publié un cas observé dans leur pays.

Nous avons donc raison de dire que c'était un tiroir nouveau qu'on avait ouvert en 1922 et qu'on y avait bien vite déversé des quantités d'observations. Tout le monde a parlé de l'agranulocytose en employant quelquefois pour elle un nom autre que celui créé par SCHULTZ : Angine agranulocytotique (FRIEDEMANN), mucositis necroticans agranulocytica (J. WEISS), leucopénie aplastique (HELLY), agranulocytosis septicemica simplex (JEDLICKA), stomatitis gangrenosa myelophisica (JAGIC et SPENGLER), neutropénie maligne (GUTHLEIN). Mais le premier nom créé a résisté parce qu'il est le seul qui indique le phénomène capital sans préjuger de sa cause.

Que retenir de toutes ces contributions, de toutes ces discussions, et quels progrès a-t-on réalisés dans la connaissance et l'explication de cette affection ? Il est vrai qu'AUBERTIN a mis en relief le rôle étiologique de la syphilis et des arsénobenzols. Il est vrai

que BENHAMOU, puis REYE ont, tout récemment, dans le cours de 1930, attiré l'attention sur les lésions de la peau, que BENHAMOU, encore, a longuement étudié la formule leucocytaire et les monocytes et a pu tirer de cette étude des conclusions intéressantes, mais c'est avec quelque raison que LEUCHTENBERGER, au début et à la fin d'un long article qu'il écrivait tout dernièrement, pouvait constater que l'agranulocytose décrite par SCHULTZ en 1922 pouvait jusqu'à présent être considérée comme à peine éclaircie.

L'étiologie, la pathogénie, connaissances indispensables pour l'institution d'un traitement sûr, sont encore dans l'esprit des médecins à l'état d'hypothèse, mais la symptomatologie a été étudiée abondamment ; c'est elle qui a profité surtout de cet amas considérable de contributions et c'est bien là un résultat dont il faut se louer que la clinique, au moins, ait appris quelque chose.

Voici trois observations de syndromes agranulocytaires. La première, inédite, nous a été donnée par M. le docteur BINET ; nous avons pu établir la deuxième grâce à l'amabilité de M. le docteur GAUTHIER. La troisième a été publiée dans les *Bulletins de la Société de médecine militaire*.

OBSERVATION inédite que nous devons à l'obligeance
de M. le Docteur BINET

Mme L..., 32 ans.

Antécédents héréditaires. Mère ayant toujours présenté un faciès anémique ; décédée d'une affection sanguine sur laquelle la famille ne peut donner de précisions. La malade a une sœur qui, elle aussi, a toujours présenté un teint anémique, hyposphyxique. Un frère a, au contraire, le teint très coloré et un tempérament arthritique (gravelle et rhumatismes).

Antécédents personnels : Depuis son jeune âge, la malade est sujette aux angines. Elle présente le même faciès anémique et hyposphyxique que sa mère et sa sœur.

Vers le 20 décembre nous sommes appelé à voir la malade qui présente une température légère avec asthénie marquée et douleurs articulaires, coryza. Ces symptômes, difficiles à étiqueter, sont qualifiés de grippe.

Quelques jours après la malade, souffrant de la gorge, appelle un confrère spécialisé qui porte un diagnostic d'angine et fait faire un examen bactériologique. Cet examen est pratiqué, ainsi que les suivants, par le docteur THIODET. L'exsudat amygdalien ne montre pas de bacilles de Lœffler, mais simplement des microbes banaux.

La culture donne également des microbes banaux.

Le 25 décembre, la malade se plaint toujours de douleurs au niveau de la gorge et de l'angle maxillaire. La température est à 39°8 ; notre confrère fait appeler un stomatologiste, pensant qu'il s'agissait peut-être d'accidents de la dent de sagesse.

Extraction de la dent de sagesse. La gencive saigne et présente un aspect sanieux et ecchymotique. L'état général continue à s'aggraver. Nous sommes de nouveau appelé. L'état de pâleur et d'infection nous frappe et, d'accord avec le laryngologiste, nous demandons une nouvelle analyse de

l'exsudat amygdalien et une hémoculture. Le 28 décembre, l'hémoculture n'a encore rien donné et, dans la gorge, on trouve des pneumocoques et streptocoques. Cependant la cavité dentaire s'est infectée après l'extraction de la dent de sagesse ; il y a une réaction ganglionnaire importante avec périadénite et le professeur COSTANTINI est appelé à donner son avis sur ce point. D'ailleurs, en même temps, on demande un équilibre leucocytaire et une énumération globulaire.

G. B. 800.

Polynucléaires neutro. : 5 %.

» éosino : 0.

Grands mononucléaires : 28 %.

Petits mononucléaires : 64 %.

Lymphocytes : 3 %.

Formes de transition : 0.

Temps de coagulation : début, 13 minutes ; totale, 25 minutes.

Caillot peu homogène, friable, irrétractile.

Temps de saignement : 13 minutes.

Pas de plaquettes sanguines.

Le diagnostic d'agranulocytose est alors posé.

Traitement institué : Irradiations portant sur les épiphyses des os longs, sur le manubrium sternal et sur la région atloïdo-axoïdienne ; hépatol, hémostyl, moelle osseuse, septicémie, nucléinate de soude.

Malgré ce traitement, l'état général s'aggrave chaque jour. La température se maintient aux environs de 40°.

G. B.	2.400.000	2.700.000	2.000.000
Hémoglo.	60	60	
Val. glob.	1,4	1,1	2
G. B.	700	190	210
Poly. neutro.	3	0	1
Poly. éosino.	0	0	
Petits mono.	83	50	
Grand mono.	13	30	
Lymphocytes vrais.	1	20	
Formes de trans.	0	0	

Le 30 décembre, quelques pétéchie appaaraissent, hémorragie légère des gencives.

Le 31 décembre, pétéchie plus marquées, suffusions sous-cutanées. Hémorragie gengivale d'allure scorbutique, hémor-

ragie vulvaire, dont il a été impossible de préciser l'origine, la malade étant dans un état de faiblesse extrême.

Le 1^{er} janvier, aggravation de tous les symptômes, vomissements incoercibles, spumeux.

Le 2 janvier, mort à 14 heures.

Observation (*personnelle*). — Il s'agit d'une femme de 38 ans qui est infirmière et souffre actuellement d'un état infectieux grave avec hémorragies fréquentes.

Antécédents : Crises peut-être hépatiques il y a deux ou trois ans. Bien réglée ; jamais d'enfants.

Cette femme nous déclare qu'elle a contracté, il y a huit mois, dans l'exercice de ses fonctions, un chancre digital. La syphilis évolua jusqu'aux accidents secondaires qu'un médecin a constatés. Une première série d'acétylarsan fut, paraît-il, assez mal supportée et c'est au cours de la deuxième série qu'apparut l'état infectieux pour lequel la malade consulta. Depuis quelque temps elle était abattue et rapportait à du paludisme la fièvre légère qu'elle constatait. Il y avait aussi un certain degré de dysphagie. Dans la nuit du 4 mai apparut une métrorragie très abondante pouvant coïncider avec la date des règles (?). La métrorragie s'accrut et un médecin pensa à la possibilité d'une fausse couche. Cependant l'angine était déjà très accentuée avec des ulcérations de la gorge. Ictère léger. On pratiqua un curettage qui ramena des caillots de sang et de nombreux débris de membranes. La température resta aux environs de 39°, l'angine parut s'améliorer, mais il y avait des gingivorragies fréquentes, la métrorragie persista, plus ou moins forte. Vomissements bilieux fréquents.

Le 29 mai la malade est très abattue, mais répond cependant bien aux questions qui lui sont posées.

Les téguments sont très pâles, le facies très anémié, les lèvres et les muqueuses décolorées. Température : 39°. On ne voit plus de lésions bucco-pharyngolaryngées. Il n'y a pas de ganglions. Sur la face antérieure des avant-bras, ecchymoses au niveau des ponctions veineuses. Abdomen : normal ; foie et rate normaux.

Cœur : bruits sourds, le premier bruit est couvert par un souffle systolique à propagation ascendante.

Poumons normaux.

Examens de laboratoire : tous les séros ont été négatifs (EBERTH, PARA, MELITENSIS, WEILL Félix).

Formule sanguine :

Globules rouges : 850.000.

Globules blancs : 1.100, puis 400.

Polynucléaires	1	3 %
Grands mono.	10	28 %
Moyens mono.	22	63 %
Eosino.	0	0
Formes anormales (myélocytes)	2	6 %

35 100 %

Signe du lacet négatif.

L'hémoculture n'a pas pu être pratiquée.

Le 31 mai, fièvre à 40°, faiblesse croissante de l'état général exitus.

Traitements : chlorure de calcium, méthode de WHIPPLE. Transfusions.

Observation DESPUJOLS et MARTY. — A... ben M..., tirailleur algérien, âgé de 28 ans, aucun antécédent notable, sauf une série de vingt-quatre injections intra-veineuses en 1924 et traité à l'hôpital d'une petite garnison voisine, du 8 au 27 mai 1930,

pour embarras gastrique fébrile. Il présente encore de la fièvre. Peu après sa sortie, il doit être hospitalisé de nouveau le 2 juin pour paludisme et mauvais état général. Plusieurs injections intramusculaires de quinine sont pratiquées, mais le malade accusant de très vives douleurs dans la fosse iliaque droite est évacué d'urgence sur l'hôpital Maillot, dans la nuit du 6 au 7 juin, pour crise appendiculaire.

Les signes étant plutôt ceux d'une maladie infectieuse grave (on pense au typhus) le malade n'est pas gardé en chirurgie et passe immédiatement au service des contagieux.

Son état apparaît d'emblée très grave. Température : 40°. Pouls : 130. Pression artérielle : 11-6 (VAQUEZ). Etat toxi-infectieux avec subictère et délire. Pas de rate perceptible, pas d'éruption, mais sur la région thoracique une grosse papule ulcérée ne suppure pas. Aucune adénopathie. Auscultation du cœur et des poumons négative. Léger empâtement de la fosse iliaque droite, mais l'abdomen est dans son ensemble dépressible et souple, pas douloureux au point de Mac BURNEY, ni de LANZ. Signes de JACOB et de DELBET négatif. Toucher rectal négatif. La formule sanguine est tout à fait spéciale : leucopénie très marquée, 1.200 globules blancs ; polynucléaires très rares, 1 %.

Le lendemain, on note même état général, apparition d'un enduit glaireux sur les deux amygdales et sur le voile du palais. Au-dessous de cet enduit apparaissent insidieusement des ulcérations dont l'une, celle de l'amygdale droite, deviendra très profonde et d'aspect nettement nécrotique. L'ictère, d'autre part, s'accuse ; le malade se plaint de douleurs dans la fosse iliaque droite, il urine facilement, émet des gaz, pas de selles.

Le 10, un abcès de fixation est pratiqué. Pas de réaction. Un autre sera pratiqué le 12 et provoquera seulement un peu de rougeur et un très léger empatement. Le pus ne se formera pas.

On pratique en même temps des injections intra-veineuses de sérum de NORMET et, le 13, une première transfusion sanguine de 100 cc. qui est bien supportée. L'état général est meilleur ; le 14 assez vives douleurs abdominales et météorisme. Après un petit lavement évacuateur deux selles liquides non colorées.

La formule sanguine s'améliore nettement à partir du 16 (nouvelle transfusion), mais l'empatement de la fosse iliaque s'accuse et s'accompagne de quelques vomissements bilieux intermittents. Température : 38°. Pouls : 108.

Le 17, quatre selles nettement hémorragiques. On sent, de plus en plus nettement, de la fluctuation dans la fosse iliaque. L'ulcération amygdalienne est en voie de cicatrisation. La formule sanguine devient à peu près normale. Pression artérielle : 13-7. L'ictère persiste. L'état général est meilleur, mais le malade, très amaigri, souffre. Il demande constamment une intervention ; après consultation elle est pratiquée, le 20 au matin, par M. le médecin-commandant BAUDET. Anesthésie locale, incision de ROUX. On tombe sur une collection enkystée renfermant non du pus, mais de très nombreux caillots sanguins d'odeur fécaloïde. L'appendice n'est pas recherché. Les adhérences sont respectées. Mise en place d'un Mikulicz. L'opération a été de très courte durée. Soins consécutifs habituels, goutte à goutte rectal, injection massive de sérum toni-cardiaque, glace, etc... Le pouls faiblit progressivement. Le malade meurt dans la soirée.

Examen de laboratoire
1° Numération et formule

DATES	7 Juin	11 Juin	15 Juin	16 Juin	17 Juin	18 Juin	19 Juin
G.R. . .	4.200.000	4,350.000	6 350 000		3.200.000	3.100.000	3 250.000
G.B.	1.200	1.000	1.280	2.360	6.100	7.500	6.200
Plaquettes.		250.000				150.000	
Polynu . .	1	4	3	27	53	64	75
Lympho . .	65	52	81	43	35	31	13
Mono . . .	34	44	16	26	12	5	12
Heimojl . .			100%			60%	

13 juin 18 juin

2° Temps de saignement : 2 min. d°

» de coagulation : 5 min. d°

Pas d'irrétractilité du caillot.

Le signe du lacet a été constamment négatif. De même pour le signe de KOCH.

3° Temps de sédimentation globulaire (procédé de LEIZENMEYER) diminué de 50 minutes.

4° Résistance globulaire augmentée (pas d'hématies globuleuses).

5° Bilirubinémie nette.

Le 10 : 10 unités VAN DEN BERGH.

Le 17 : 21 » »

Tension superficielle du sérum (que M. le docteur BÉGUET, de l'Institut Pasteur, a bien voulu mesurer) : 52 dynes par centimètre de fil.

Urée sanguine (10 juin) : 0 gr. 421 par litre.

Urine (12 juin) : traces d'albumine, forte proportion d'urobiline, présence de pigments et sels divers.

Recherches bactériologiques. — Séro-diagnostic (18 juin), WEILL Félix, T.A.B. Mélitensis, tous négatifs. Wassermann négatif.

L'hémoculture a été plusieurs fois pratiquée (aérobie et anaérobie). La deuxième seule (9 juin) a été positive. Présence d'un bacille mobile GRAM négatif poussant sur les milieux usuels, faisant fermenter les principaux sucres et particulièrement le lactose, saccharose, dulcîte, faisant de l'indol et noircissant le sous-acétate de plomb ; ayant, en résumé, les principaux caractères du colibacille. Ce colibacille n'est pas agglutiné par le sérum du malade, il hémolyse les globules rouges, mais son pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire est peu marqué. Les recherches pour modifier la formule sanguine par inoculation de doses non mortelles de bouillon de culture n'ont donné aucun résultat intéressant. Ce colibacille a été retrouvé dans les urines, les selles et le pus abdominal, lequel contenait en outre de nombreux microbes d'origine intestinale. L'examen de l'exsudat amygdalien n'a montré qu'une flore banale. Pas de bacille diphtérique, ni d'association fuso-spirillaire. L'examen de la sérosité de l'ulcération cutanée a été absolument négatif.

Autopsie. — L'exploration de la cavité abdominale montre une large poche tapissée de caillots infectés, à odeur fétide, s'étendant en dehors du cœcum et du colon ascendant, en haut jusqu'au foie, latéralement jusqu'aux muscles iliaques, dissociés, l'os iliaque étant même à nu sur une petite surface. On trouve une vaste perforation du cœcum de 2 centimètres de diamètre. L'appendice sclérosé mais non perforé. La grande cavité péritonéale est intacte et parfait.

tement protégée de la poche infectée par une barrière d'adhérences. L'examen attentif du gros intestin montre, toutefois, une ulcération presque perforante à la partie moyenne du colon transverse. Le grêle et l'estomac sont intacts.

Autres organes : foie congestionné, les voies biliaires sont perméables, pas de calculs. Rate : légèrement scléreuse, mais pas hypertrophiée. Poumons et cœur normaux.

Examen microscopique post mortem. — Organes hématopoïétiques : moelle (tiers inférieur du fémur), elle est jaune ; frottis : cellules adipeuses avec quelques éléments sanguins et présence de polynucléaires. Moelle costale rouge, nombreux éléments et, en particulier, présence de myélocytes, d'assez nombreux plasmocytes et d'hématies granuleuses. Les mégacaryocytes sont rares (peut-être peut-on rapprocher ce fait de la diminution des plaquettes dans le dernier stade de la maladie.

Rate. — Frottis : nombreux éléments sanguins, principalement lymphocytes et grands macrophages, quelques polynucléaires.

Coupes : léger degré de sclérose et de congestion, mais l'architecture générale n'est pas modifiée.

Foie. — Frottis : globules rouges avec quelques polynucléaires.

Coupe : on distingue un léger degré de sclérose avec amas inflammatoires dans les espaces portes, d'où congestion avec hémorragies interstitielles diminuant les travées hépatiques, enfin dégénérescence granulo-graisseuse des cellules nobles (en somme, foie infectieux).

Reins. — Lésions discrètes de néphrite subaiguë avec congestion.

Ganglions. — Mésentériques : congestionnés, mais non modifiés, présence de polynucléaires dans les vaisseaux. Lesensemencements bactériologiques pratiqués post mortem, à partir du foie, de la rate et de la moelle, donnèrent des cultures pures de colibacilles.

Appendice. — Muqueuse infiltrée et hypertrophiée. Nombreux culs de sac glandulaires. La paroi est légèrement sclérosée et épaissie dans l'ensemble. Lésion minime avec quelques éléments sanguins difficilement reconnaissables.

Cæcum. — Les coupes montrent au voisinage de la perforation de très grosses lésions, il ne reste de la paroi que quelques fibres musculaires et conjonctives avec quelques éléments sanguins difficilement reconnaissables.

Les coupes du colon, bien au-dessus de la perforation, montrent une paroi sclérosée et une muqueuse partiellement abrasée, nombreux éléments sanguins, disparition des glandes. En résumé, colite hémorragique.

Syndrôme Agranulocytaire Pur

ETUDE CLINIQUE

1° CIRCONSTANCES D'APPARITION

Fréquence. — Malgré la quantité de publications dont elle a fait l'objet, l'agranulocytose n'est pas une affection très fréquente. Mais le nombre des cas ira certainement en augmentant à mesure qu'on la recherchera davantage dans tous les syndromes infectieux graves et surtout dans les angines d'aspect diphtérique..

Sexe. — Plus on publie et plus la prédisposition du sexe féminin paraît nette. Celui-ci est intéressé dans 72 % des cas au moins. Peut-être est-il intéressant de remarquer que l'agranulocytose se rapproche plus en cela des anémies, alors que les leucémies frappent plus volontiers les hommes. Pourquoi cette prédisposition ? Rien ne permet de l'expliquer. On ne peut invoquer un certain état de débilité générale où se trouveraient les femmes puisque la plupart du temps elles sont en excellent état de nutrition générale. FRIEDEMANN a invoqué aussi un trouble de la sécrétion interne de l'ovaire.

Age. — L'âge est très variable. Le plus souvent les sujets ont de 25 à 55 ans et il n'est guère possible de fixer un âge plus précis. L'enfant et le

vieillard sont beaucoup plus épargnés. BANTZ a rapporté un cas chez un enfant de 4 ans et demi ; Mme POUZIN-MALÈGUE se souvient d'avoir vu, en 1924, un enfant de 2 ans qui mourut probablement d'une agranulocytose ; JACOBOWITZ, tout récemment, a cité deux observations de LEVAY-ISTVAN et de CARRAU concernant des enfants de 3 ans.

FRIEDEMANN en 1923, KORACH en 1929 ont soigné des femmes de 63 ans. STOCKE, BOCK et WIEDE ont vu mourir, en vingt-quatre heures, des femmes de 72 ans.

2° SYMPTOMATOLOGIE

Elle est tout entière dominée par un état toxico-infectieux très grave et le développement de processus nécrotiques sur tous les points de l'organisme habituellement porteurs de microbes. Il s'y ajoute presque toujours de l'ictère et des phénomènes respiratoires plus ou moins marqués suivant la durée de l'évolution qui est généralement mortelle.

Antécédents. — L'agranulocytose frappe les sujets en plein état de santé et dans les antécédents desquels on ne trouve généralement rien de bien intéressant. Telle est du moins la conception de SCHULTZ ; mais, à vrai dire, et nous y reviendrons au chapitre de l'étiologie, ces antécédents ne doivent pas être toujours négligés. Nous verrons, notamment, le rôle important joué par la syphilis et son traitement dans de nombreux cas d'agranulocytose pure. Souvent aussi ce sont des angines aiguës isolées ou à répétition : une malade de BENHAMOU avait pour cette raison subi l'amygdalectomie. Une femme de ROSE et HOUSER était soignée depuis neuf ans pour une angine chronique. Plus intéressants sont ces trois cas : un enfant de 6 ans (J. WEISS) souff-

frait d'une otite ; un malade de STOCKINGER, avait eu quatre mois auparavant une angine à monocytes ; une malade de BROMBERG fit une agranulocytose après une vaccination antityphoïque.

Nous trouvons encore la tuberculose : quatre fois.

Rhumatisme articulaire : une fois.

Rhumatisme articulaire aigu : une fois.

Coliques hépatiques : trois fois.

Ethylisme : une fois.

Troubles nerveux, idiotie, épilepsie : deux fois.

Hystérectomie : une fois.

Appendicectomie : une fois.

Intoxication alimentaire dix jours avant : une fois.

Début. — Le début de l'agranulocytose est brutal ; c'est une dysphagie prononcée avec température immédiatement élevée à 39° ou 40°. Quelquefois, il s'y ajoute des vomissements et de la diarrhée.

Dans le tiers des cas, la dysphagie ou bien une sensation de lassitude générale précèdent de un ou deux jours la fièvre. C'est un début rapide encore.

Début brutal ou rapide se trouvent dans 80 % des cas.

Les autres, à début plus ou moins lent, sont souvent plus intéressants pour le clinicien parce qu'ils se présentent sous des aspects très divers. Il s'agit souvent de gens à antécédents pathologiques assez chargés. Quelquefois, ils souffrent du foie depuis longtemps, puis un jour apparaît de la fièvre, on trouve un point de MURPHY, on porte le diagnostic de cholécystite, mais la numération globulaire rétablit le diagnostic. Ceci n'est qu'un exemple. La

littérature en contient plusieurs comme on peut s'en convaincre en lisant les observations qui se trouvent à la fin de ce travail. L'angine n'est pas toujours évidente au début et, quand la fièvre s'établit progressivement, on peut fort bien penser à une fièvre typhoïde (FRIEDEMANN-SCHULTZ).

Période d'état. — Nous n'employons cette expression de période d'état que pour les besoins de la classification.

On ne peut, en réalité, parler de période d'état dans une affection où tous les symptômes sont la traduction clinique d'un même phénomène anatomo-pathologique : la disparition des polynucléaires défenseurs de l'organisme. Partout où il y a des microbes, partout il pourra y avoir nécrose, et cette tendance à la nécrose de toutes les lésions est, au point de vue purement clinique, la seule caractéristique, le seul fait constant de l'agranulocytose. Aussi est-ce ces lésions à tendance nécrotique que nous allons tout d'abord étudier.

1° *Zone bucco-pharyngo-laryngée*

Le siège le plus fréquent des nécroses est la zone bucco-pharyngo-laryngée. On se rappelle l'« angina-agranulocytotica » de FRIEDEMANN. Cette angine n'existe pas forcément dès le début, mais c'est elle dans l'immense majorité des cas que trouve d'emblée le médecin. Quelquefois, elle n'apparaît que dans le cours de l'évolution. Ce sont d'autres nécroses visibles ou reconnues à l'autopsie qui ont dominé la scène clinique.

Les phénomènes bucco-pharyngo-laryngés sont très variables. Au premier examen on peut ne voir qu'une rougeur diffuse, les ulcérations se creuseront plus tard. Dans la plupart des cas la muqueuse tout

entière est prise : elle est plus ou moins tuméfiée et tous les auteurs parlent d'un enduit gris blanchâtre pultacé qui recouvre le palais, la luette, la langue et surtout les amygdales.

Les amygdales ne sont qu'exceptionnellement indemnes. Elles sont très rouges et très volumineuses : on a cru quelquefois à l'existence d'un abcès, on a incisé sans réussir à évacuer une goutte de pus et, à la place de l'incision, une ulcération nécrotique s'est formée. Ou bien, elles sont simplement un peu tuméfiées et les cryptes amygdaliennes sont bouchées par un enduit blanc visqueux. Très souvent, on voit tout de suite une perte de substance : un ulcère.

Il est rare que l'on puisse suivre l'évolution des lésions depuis la simple rougeur jusqu'à l'ulcération en un seul point, mais les lésions peuvent se retrouver à leurs différentes étapes en des points divers de la muqueuse. Ainsi la langue peut être rouge et desséchée ou, au contraire, recouverte d'une couche pultacée. En certains endroits se dessineront des plaques où l'ulcération se creusera, tranchant par ses limites nettes sur le reste de l'organe. Ces ulcères siègent surtout à la base de la langue, plus rarement à la pointe. On en trouve aussi sur les piliers du voile du palais, sur le voile lui-même. Plus rarement, le plancher de la bouche est dur. Une des malades dont nous donnons l'observation avait fait susciter l'hypothèse d'une angine de LUDWIG. SCHULTZ dit avoir observé une fois une infiltration compacte du plancher de la bouche. La gingivite n'est pas rare : d'ailleurs SCHULTZ et HAROLD HILL (cité par JACOBOWITZ) ont remarqué la fréquence relative des cas d'agranulocytose consécutifs à des extractions de dents. La gencive apparaît alors décollée, sanieuse.

La paroi postérieure du pharynx est toujours très rouge. Elle n'est pas souvent ulcérée, mais plutôt recouverte de fausses membranes qui ont fait dans nombre de cas porter le diagnostic de diphtérie. Quelquefois, il se produit là des petites hémorragies punctiformes.

En somme, pharynx et amygdales sont les foyers principaux des nécroses ; c'est de là que les processus s'étendent en avant jusqu'aux lèvres parfois et en bas, vers le larynx, où ils atteignent non seulement l'épiglotte, mais encore les cordes vocales.

Dans une observation de FRIEDEMANN, la malade éprouvait de la difficulté à parler, sa voix était très enrouée ; l'autopsie montra que les cordes vocales étaient tuméfiées et ulcérées.

AUBERTIN a rencontré dans la littérature trois cas où il y avait des ulcérations sur la muqueuse des joues.

A quelque endroit qu'elles siègent, ces ulcérations ont des dimensions très variables ; elles ne dépassent pas la grosseur d'une lentille ; leur fond est sanieux, très sec, et KORACK dit qu'elles donnent au doigt l'impression de parchemin. Toutes ces lésions ne sont pas sans communiquer une haleine fétide au malade. L'adénopathie cervicale qu'on s'attendrait à trouver importante est, au contraire, faible ou nulle : tout au plus y a-t-il un ganglion angulo-maxillaire.

2° *Vulve, vagin, anus*

Nous allons passer maintenant en revue les autres points de l'organisme où s'observent des nécroses. On devine qu'au premier rang pour la fréquence viennent la vulve, le vagin et l'anus.

Sur 78 observations, nous trouvons des ulcérations :

A la vulve.....	7 cas
Au vagin	5 »
A l'anus	10 »

Ces ulcères de la vulve et du vagin sont plats et secs. Il arrive qu'ils gagnent le col utérin et donnent lieu, par leur extension, à une vaginite gangrèneuse (SCHULTZ 1922).

Ceux de la muqueuse anale ont donné lieu à des abcès dans deux cas. Un cas de LEUCHTENBERGER où le taux des polynucléaires était redevenu normal et un autre de GUTHLEIN où ils furent la première manifestation nécrotique de l'agranulocytose avant toute angine. Il y avait 4 % de polynucléaires ; leur chiffre remonta à 70 % et l'abcès fut incisé (ce malade était en même temps diabétique).

Ces ulcères de la région anale peuvent être douloureux. Et c'est pour un ulcère de ce genre que la malade de REYE consulta un chirurgien qui ignorait une première atteinte d'agranulocytose et, devant ce petit ulcère de vilain aspect entouré d'une zone large d'infiltration œdémateuse, pensa à un carcinome du rectum.

3° *La peau*

Nous avons dit que les processus nécrotiques se manifestaient en tout endroit particulièrement exposés aux atteintes microbiennes. La peau ne pouvait y échapper. Les nécroses cutanées ont été signalées à diverses reprises, mais peu d'auteurs s'y sont attachés. C'est surtout REYE et BENHAMOU qui en ont montré l'importance.

TURK, en 1907, décrivit des taches rouge foncé, disséminées sur tout le tronc. Ces taches étaient un



Ces 2 photographies sont empruntées au travail
de REYE (*Dermatologische Wochenschrift*)

peu surélevées et leur centre bulleux contenait du sang. L'auteur en faisait des embolies cutanées ; il s'agissait d'une septicémie à staphylocoques. FRIEDEMANN, en 1923, voit sur la jambe gauche d'une de ses malades un ulcère plat sans réaction de la dimension d'une pièce de un franc, d'aspect très sec. Dans une observation de GÖESCHELIN, il y avait une perte de substance au niveau du front. Dans une autre de HOUSER, c'était des taches pétéchiâles, correspondant histologiquement à de curieuses plaques nécrotiques comprenant les parois des petites artères et des veines. Le malade de DESPUJOLS et MARTY avait sur le thorax une papule ulcéreuse.

Des érythèmes sont signalés encore par LINDSEY et BATTEN et aussi par SCHULTZ et JACOBOWITZ dont un cas présentait, à l'avant-bras droit, une rougeur érysipéatoïde avec des cordons lymphangitiques épais. Ces mêmes auteurs ont observé un exanthème papuleux de la peau du dos et des deux cuisses. Ils signalent aussi (1925) de l'œdème gangréneux de la peau d'un côté de la poitrine.

Une malade de REYE, qui souffrait d'une ulcération anale, avait encore à l'index des nécroses sèches, superficielles, entourées d'une zone un peu rouge et œdématiée et, en même temps, une autre ulcération à la pointe du sacrum. En somme, sur la peau comme dans la gorge, tous les stades s'observent depuis la rougeur, plus ou moins diffuse, jusqu'à la papule et l'ulcération. BENHAMOU a pu suivre cette évolution sur une de ses malades. Les accidents cutanés ont précédé de plusieurs jours l'angine nécrotique. C'était d'abord sur la poitrine de nombreuses bulles blanchâtres, confluentes, en traînées horizontales, reposant sur un placard érysipéatoïde qui occupait le manubrium. On retrouvait les mêmes taches sur le dos et autour de l'anus. Ces bulles ressemblaient

grossièrement à celles de la varicelle, elles étaient de couleur grise et leur diamètre ne dépassait pas un centimètre. Elles contenaient un liquide séreux, louche, qui n'était pas du pus et où l'on trouva du staphylocoque. Ces bulles représentaient un stade pré-nécrotique. Dans les jours suivants, la plupart crevaient et laissaient une ulcération. A la place du large placard érysipélateoïde il y avait au-devant du manubrium une grosse perte de substance.

REYE a récemment rendu compte de dix-huit observations. Il ne dit malheureusement pas s'il s'agit toujours de syndromes agranulocytaires purs.

Les nécroses se trouvaient deux fois sur le nez, deux fois sur la lèvre supérieure, une fois sur un doigt ; elles sont donc très fréquentes. Dans un article tout récent, BOCK et WIEDE en signalent aussi. Chez une même malade, REYE piqua le lobule de l'oreille et ponctionna une veine au pli du coude, une ulcération nécrotique apparut sur ces deux points. REYE en profite pour montrer combien est importante pour les dermatologues et syphiligraphes la connaissance de l'agranulocytose.

Toute nécrose dont l'étiologie n'est pas nette doit faire compter le nombre de leucocytes et polynucléaires, d'autant plus que la nécrose cutanée peut précéder l'éclosion des phénomènes angineux et toxoinfectieux graves et être la seule manifestation clinique d'une disparition déjà consommée des polynucléaires.

3° *Autres nécroses*

Avant d'en terminer avec les nécroses, signalons que SCHULTZ et JACOBOWITZ ont observé une conjonctivite nécrotique. C'est, à notre connaissance, le seul cas de lésion oculaire dans l'agranulocytose.

Au chapitre de l'anatomie pathologique, nous retrouverons d'autres nécroses presque constantes, celles du tube digestif. L'autopsie seule les révèle, surtout quand l'évolution des phénomènes toxi-infectieux a été rapide. Mais il peut arriver que ces nécroses, par les troubles qu'elles déterminent, se laissent soupçonner cliniquement. Ainsi, une malade de SCHULTZ se plaignait de la région rétro-sternale et présentait du gargouillement dans sa fosse iliaque droite. Il n'y avait rien dans la gorge. La numération seule donna la clef du problème. A l'autopsie, il y avait une ulcération importante de l'œsophage et d'autres étaient disséminées tout le long du tractus digestif. Une femme traitée par FRIEDEMANN se plaignait de la région iléo-cœcale ; il y avait une ulcération au niveau de la valvule de BAUHIN. Ces deux cas montrent déjà qu'on peut observer les signes cliniques les plus divers. En voici deux qui soulèvent d'intéressants problèmes étiologiques et dont le diagnostic clinique est assez difficile.

PERITZ s'est trouvé en face d'une femme qui souffrait, depuis longtemps, de coliques hépatiques et présentait brutalement une fièvre élevée avec vomissements et subictère. Il y avait un point de MURPHY douloureux. Heureusement, des ulcérations sur d'autres muqueuses firent rechercher les polynucléaires dans le sang, on n'en trouva pas. Le cas le plus intéressant est certainement celui de DESPUJOLS et MARTY dont on a lu l'observation au début de ce travail. On avait d'abord pensé à une appendicite, puis l'agranulocytose fut reconnue, mais la symptomatologie abdominale devint suffisamment nette pour motiver une consultation chirurgicale et une intervention. L'autopsie montra plus tard une ulcération cœcale. Cet exemple est unique, pensons-nous, dans la littérature de l'agranulocytose : AUBERTIN

écrivait en effet, en 1928, que jamais l'ulcération intestinale n'était allée jusqu'à la perforation. Il mérite donc d'être retenu et nous conduit à dire qu'en présence d'un syndrome abdominal d'allure tant soit atypique, avec phénomènes infectieux, il est bon de pratiquer un examen complet du malade à défaut d'une numération que les circonstances ne permettent pas toujours de demander. On peut ainsi trouver soit dans la zone bucco-pharyngo-laryngée, soit au niveau des organes génitaux, ou de l'anus, des ulcérations qui autoriseront à différer une intervention trop hâtive dont le résultat serait douteux.

Syndrome toxi-infectieux. — Les nécroses, avons-nous dit, s'accompagnent d'un état toxi-infectieux sévère. Il n'y a pas forcément parallélisme entre l'intensité des nécroses et le degré de la fièvre. Mais celle-ci est généralement très élevée. Elle atteint d'emblée 39° ou 40° et se maintient en plateau jusqu'à la mort. Le pouls est en accord avec la température : à la fin de l'évolution, il est filant, incomptable. Les malades sont plus ou moins prostrés. BENHAMOU, SCHULTZ ont observé un tufos complet. Il n'est pas rare qu'une phase d'euphorie succède au tufos, ou inversement.

Céphalées, courbature, sont le cortège de toute infection grave. Dans un cas de MOUQUIN et FLEURY il y avait de la rachialgie. AUBERTIN rapporte qu'une malade de ZADEK présentait des signes de réaction méningée. De fait, la ponction lombaire mit en évidence une hémorragie méningée.

L'herpès au niveau des paupières des narines ou des lèvres est fréquent. Les téguments sont souvent normaux ou simplement pâles. La face est cyanosée quand il y a des phénomènes cardiaques ou pleuropulmonaires. La teinte ictérique n'est certainement pas aussi constanté que le pensait SCHULTZ ; son

absence ne saurait, en tout cas, faire rejeter le diagnostic d'agranulocytose pure. Elle existe dans la proportion de 35 % des cas environ et encore ne s'agit-il souvent que d'ictères légers, voire de subictères des conjonctives. Elle peut n'apparaître qu'au cours de l'évolution ou, au contraire, se manifester comme un des premiers symptômes et régresser ensuite (EHRMANN et PREUSS). Les cas où l'ictère était très marqué avec pigments biliaires dans les urines sont très rares. Les adénopathies ne sont pas de règle, mais il est fréquent et naturel en raison de l'intensité des lésions buccales de trouver un ganglion un peu gros, quelquefois douloureux. Cette tuméfaction est passagère ; exceptionnellement, elle s'accroît. L'abcédation a été signalée par CHRISTOF, mais il n'est pas sûr qu'il se soit agi d'agranulocytose, et par LAUTER, SPENGLER, STOCKINGER. Mais c'était une séquelle (?) pour ainsi dire d'agranulocytose : les polynucléaires étaient redevenus normaux. Un phénomène identique de suppuration s'était produit, nous l'avons vu, à l'an us chez des malades de GUTHLEIN et LEUCHTENBERGER. Ces suppurations ne nous mettraient-elles pas sur la voie d'une action thérapeutique ? Nous en reparlerons à propos du traitement.

Autres symptômes. — Le foie est augmenté de volume dans 12 % des cas. On sent le bord inférieur tranchant à un ou deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes.

La rate, un peu plus souvent que le foie, est perceptible ou palpable. L'augmentation de volume de ces deux organes ne coexiste pas forcément chez un même malade. Ce serait même l'exception.

Phénomènes pleuro-pulmonaires. — Ils sont fréquents mais d'intensité très variable : certains malades d'âge avancé sont dyspnéiques (une malade

de STAEMMLER, en raison d'une dyspnée rapidement progressive, dut être trachéotomisée). Ils sont cyanosés et l'auscultation révèle, dès le début parfois, des phénomènes pulmonaires (pneumonie ou broncho-pneumonie) qui sont le motif de l'hospitalisation. Ces cas sont relativement rares. Les lésions pulmonaires se manifestent surtout à la fin de l'évolution et emportent le malade. Ainsi, une malade de FRIEDEMANN avait une pleurésie vérifiée par la ponction qui ramena un liquide séreux amicrobien. Les lésions nécrotiques du pharynx guérissent, mais la malade, qui n'avait pourtant que 22 ans, mourut avec des lésions pulmonaires importantes. L'évolution avait duré dix-sept jours. Il est courant de trouver des râles disséminés ou en foyers de congestion pulmonaire.

Phénomènes cardiaques. — Ils sont moins nets à l'auscultation que les phénomènes pulmonaires. On note des extrasystoles. Le pouls, filant irrégulier, traduit une déficience du myocarde dans les formes graves où les phénomènes toxi-infectieux ont été très marqués. Quand l'agranulocytose se complique de septicémie, on entend des souffles d'endocardite.

Les troubles urinaires sont rares. Les urines contiennent parfois des pigments biliaires, plus souvent de l'urobiline simplement. Elles peuvent être albumineuses ; comme dans toute infection on y trouve des hématies et très rarement des cylindres. HUEBER a rapporté un cas d'agranulocytose avec néphrite : il y avait dans les urines des cylindres granuleux et des globules blancs en abondance.

LE TABLEAU DU SANG

A la diversité des faits cliniques s'oppose un aspect hématologique remarquablement constant. Il se retrouve, tel que l'a décrit SCHULTZ, dans un nombre d'observations suffisamment élevé pour que soit justifiée l'introduction d'un syndrome agranulocytaire pur dans la pathologie.

Il constitue, enfin, le seul critère qui permette de ranger les nombreuses observations publiées sous les étiquettes d'agranulocytose pure ou de syndromes agranulocytaires associés. Cet aspect hématologique est le suivant : leucopénie, disparition presque complète des éléments de la série myéloïde avec augmentation relative du nombre des autres éléments de la série blanche.

Un tableau hématologique à peu près semblable peut se retrouver en d'autres affections (anémie aplastique par exemple), mais si la moelle osseuse est atteinte dans son système granulo-poïétique, elle n'est atteinte que là, c'est-à-dire que l'érythropoïèse demeure normale et qu'il n'y a pas de signes de diathèse hémorragique. Le tableau du sang est donc caractérisé par des faits positifs dans la série blanche et négatifs dans la série rouge. Ainsi se trouve bien isolé un syndrome agranulocytaire.

Les Globules Blancs

La leucopénie est de règle, mais n'est pas nécessaire à elle seule pour que soit porté le diagnostic d'agranulocytose. SCHULTZ indiquait, en 1922, comme

nombre maximum 1.800 ; ce nombre est quelquefois dépassé. Ainsi, dans l'observation de BENHAMOU, il y avait 4.000 globules blancs et ils ne sont jamais tombés au-dessous de 2.200.

Leur nombre était normal : 7.000 dans l'observation de Mme POUZIN-MALÈGUE. PENDERGAST en a vu 10.000 sans aucun poly. Nous ne parlons, bien entendu, que des cas à évolution fatale. Le chiffre minimum peut être très bas, tellement qu'au lieu de voir sur une lame 1 globule blanc pour 600 globules rouges, on n'en voit plus que 1 pour 10 ou 12.000. Voici quelques exemples :

SCHULTZ et JACOBOWITZ.....	300
ZIKOWSKI	250
LEUCHTENBERGER	250

Il est impossible de donner une valeur moyenne à la leucopénie : le nombre des globules variant d'une observation à l'autre, variant même beaucoup parfois dans une même observation.

La formule leucocytaire, capitale pour le diagnostic, est très difficile à établir avec précision. L'examen d'une lame de sang nécessite de patientes recherches et TURK, après avoir passé de longues heures à en examiner plusieurs, était « étonné et effrayé » de ne voir que des cellules mononuclées. Aussi les pourcentages sont-ils établis à cause de la leucopénie sur un nombre restreint d'éléments : 48 ou 50. Pour qui les étudie ces formules ne sont pas toujours très claires, car les auteurs n'ont pas encore réussi à s'entendre sur une terminologie précise.

Le fait dominant c'est la disparition quasi totale des polynucléaires neutrophiles. Très rarement ils dépassent 5 %. Leur taux moyen est 2 % et il arrive, qu'à la fin de l'évolution, on n'en trouve plus du tout. Cette diminution relative s'accompagne d'une

diminution absolue plus considérable encore puisque leur nombre au mmc. ne dépasse pas la trentaine au lieu de 5.200 environ, chiffre normal.

Les polynucléaires à granulations éosinophiles manquent aussi, mais d'une façon moins constante. Il peut arriver que leur pourcentage soit même augmenté. SCHULTZ et JACOBOWITZ ont vu une fois un taux de 5 % pour 2,5 % seulement de polynucléaires neutrophiles ; ZIKOWSKI, 3 % sans aucun neutrophile ; REYE, 7 %.

Il n'y a pas de polynucléaires basophiles. Seul LEUCHTENBERGER en a signalé une fois 1 %.

Nous devons signaler ces cas de polynucléose relative à éosinophiles et basophiles. Ils sont exceptionnels mais justifient l'appellation de neutropénie maligne que GUTHLEIN préférait à celle d'agranulocytose.

L'absence des cellules polynuclées rend monotones les lames de sang. On ne voit que des lymphocytes et des monocytes. Tout au moins, 90 % des observations ne parlent que de ces deux sortes de cellules blanches.

Les lymphocytes, dont on ne trouve dans un sang normal que 25 %, montent à 80, 90, 98 %. Certains auteurs se contentent de dire : On ne voit sur les lames que des lymphocytes.

Malgré ces taux élevés, il y a tout de même, au millimètre cube, une diminution du nombre des lymphocytes. Pour 1.000 globules blancs, avec 90 % de lymphe., il n'y a tout de même que 900 lymphocytes dans un millimètre cube de sang au lieu de 2.200 environ. Le taux des monocytes est également élevé. Il est cependant plus variable d'une observation à l'autre que celui des lymphocytes. Il oscille entre 5 % et 25 %. Ce dernier chiffre signifie, pour 1.000 glo-

bules blancs, 200 monocytes ; c'est-à-dire encore une diminution du nombre absolu.

Ces variations du taux moyen des monocytes tiennent sans doute, pour une grande part, à l'embarras où se trouvent les auteurs quand il s'agit de classer les cellules mononuclées. BENHAMOU a, en effet, montré que la monotonie des formes cellulaires n'est qu'apparente. A les regarder avec soin on s'aperçoit qu'il y a, en réalité, une remarquable diversité dans les cellules blanches. « On observe, dit BENHAMOU, tous les intermédiaires entre le lymphocyte vrai, avec sa petite bande de protoplasma basophile, et le monocyte vrai à grains azurophiles ». On sent, dans les formules leucocytaires établies, l'hésitation des auteurs entre lymphocytes et monocytes : lympho. à cytoplasma pâle, lympho. à cytoplasma fortement basophile ; grands monos à protoplasma pâle, monocytes à type de leucoblastes. Elsa PÉTRI parle de 91 % de lymphocytes plus ou moins altérés. Il est probable que bien des cellules dites lymphocytes sont, en réalité, des monocytes moyens. Et de quelques lames bien étudiées (AUBERTIN, BENHAMOU) il ressort que les pourcentages devraient être ainsi modifiés : lymphocytes, 50 % ; monocytes 35 à 40 %, en augmentation relative plus considérable encore que celui des lymphocytes. Les monocytes apparaîtraient ainsi comme les meilleurs défenseurs de l'organisme après les polynucléaires qu'ils remplacent quand ceux-ci sont déficients.

La difficulté d'établir une formule est encore accrue par la présence de formes cellulaires qui ne sont certainement que des formes normales altérées par des phénomènes de lyse. Ainsi : des cellules à type monocyte avec noyau segmenté, boudiné ou biscornu ; dans un cas de FRIEDEMANN il y avait 48 % de petits lympho., 36 % de grands lympho. et 14 %

de cellules atypiques avec noyau double et, en outre, de grandes cellules avec noyaux présentant çà et là des vacuoles, mais pas de myéloblastes typiques. BENATT et PFEUFFER reconnaissent qu'il est difficile d'établir une différence entre les lymphocytes vrais et les monocytes.

La lyse globulaire est, d'ailleurs, prouvée par les quelques noyaux aberrants sans nucléoles qu'on voit de temps à autre, et les plaques réticulées que SCHULTZ et JACOBOWITZ avaient déjà signalées en 1925 dans leur cinquième observation. Il y en avait 12,5 %. Ce sont des éléments de forme irrégulière constitués par un fin treillis formé de filaments excessivement minces, à peine teintés par les divers colorants nucléaires. Gaston LION les appelle des corps morts charriés par le sang. Ils représentent des résidus de noyaux pouvant provenir de toute cellule altérée, ici des globules blancs.

A côté des 12 % de plaques réticulées, il y avait dans la même observation 7,5 % de plasmocytes et 2,5 % de cellules à noyaux radiés (Radkernlymphocyten). Il y aurait ici un point de terminologie à définir, car ces deux sortes d'éléments sont habituellement compris sous le même vocable.

C'est encore SCHULTZ qui signale, dans son observation de 1929, 5 % de cellules d'irritation de TURK. TURK parla pour la première fois de ces cellules en 1907 ; il avait vu, sur une lame « par ci par là », des cellules d'irritation de la même famille que les plasmazellen. La cellule d'irritation est plus volumineuse que le plasmazelle et les grains de chromatine du noyau ont encore une disposition radiée. Elle ne représente pas, d'après SABRAZES, un élément dégénéré, mais une forme à évolution hyperbasophile.

En somme, la formule blanche est tout entière représentée par des éléments mononucléés qui vont du lympho au mono. Dans quelques rares observations, on trouve cités des éléments anormaux qui traduisent probablement tous une atteinte des leucocytes. On ne trouve jamais de formes significatives d'une régénération de la moelle osseuse.

Nous verrons au chapitre de l'anatomie pathologique que cette inexistence absolue d'éléments myéloïdes se vérifie encore à l'autopsie : elle prouve l'atteinte profonde, la sidération de l'appareil granulocytaire ; elle est indispensable au diagnostic d'agranulocytose. Enfin, point capital, on peut cliniquement la mettre en évidence par l'injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline. Il est logique que sous l'influence de l'adrénaline le taux de globules blancs mononucléés remonte. WELLS, en effet, explique ainsi la leucopénie : lors d'une infection (et le fait a été démontré expérimentalement) il se produit une leucocytose dans les organes profonds (foie et rate par exemple) avec leucopénie dans le sang circulant et si cependant on observe, comme il arrive souvent, de la leucocytose, c'est que les centres médullaires non touchés produisent des leucocytes en grande quantité. Que ces centres soient atteints ou qu'il y ait des phénomènes de lyse globulaire, la leucopénie reste le fait évident, mais une injection d'adrénaline en provoquant une vaso-constriction profonde chasse les globules blancs dans le sang circulant.

Cette épreuve de l'adrénaline n'a rien donné dans les cas d'agranulocytose entre les mains de LICHT et HARTMANN, ZADEK et PÉTRI. STOCKINGER a signalé un accroissement du nombre des globules blancs après injection de 0,75 d'adrénaline. C'est BENHAMOU qui a montré les variations de la formule blan-

che au cours de cette expérience qui constitue une véritable autopsie clinique, une question posée à la moelle osseuse. Le nombre des globules blancs fit plus que tripler en vingt minutes. Pas un agranulocyte n'apparut : la souche en était donc bien épuisée. Il y eut une chasse de moyens mononucléaires à protoplasma très clair et de formes intermédiaires aux lympho. et monocytes. Les phénomènes de lyse étaient prouvés par l'abondance considérable, cette fois, des cellules en dégénérescence qui perdaient leurs granulations azurophiles et leurs noyaux.

On peut d'une autre manière saisir sur le fait la carence du système granulo-poiétique ; on ponctionne le sternum. Voici ce qu'ont trouvé SCHULTZ et JACOBOWITZ dans la moelle sternale : cellules lymphoïdes de grandeur diverse dont les plus petites ressemblaient à des lymphocytes. Pas de myélocytes ni de polynucléaires neutro ou éosinophiles. Ajoutons que la réaction des oxydases peut être recherchée aussi bien sur ces frottis de moelle que sur les lames de sang. Ces oxydases sont des ferments auxquels est dû le pouvoir oxydant des globules blancs. On les met en évidence sous la forme de fines granulations bleues en traitant les lames de sang sec et non fixé par une solution alcoolique de benzidine à 2 %, puis par l'eau oxygénée. Cette réaction est positive avec les seuls granulocytes neutrophiles, éosinophiles et les myélocytes. Elle est toujours négative dans l'agranulocytose.

La formule blanche, telle que nous venons de la décrire dans sa simplicité relative, est celle que le praticien rencontre dans les formes typiques d'agranulocytose. La plupart des observations ne rendent compte que d'un seul examen. Dans certains cas pourtant une étude plus attentive ou une évolution

moins rapide ont permis d'établir plusieurs formules. Le tableau hématologique varie-t-il au cours de l'évolution ?

Plusieurs cas sont à considérer de façon d'ailleurs toute schématique.

1° Le malade meurt en l'espace de quinze jours ; la formule ne varie guère ; on observe une chute progressive des globules blancs. C'est la règle. Ils tombent, par exemple, de 1.250 à 400 (SCHULTZ et JACOBOWITZ). Il est exceptionnel qu'on constate un phénomène inverse. Les polynucléaires disparaissent complètement ; il n'y a plus que des cellules mononucléées.

2° Le malade meurt, mais l'évolution a été plus longue. Il peut alors arriver qu'après une période d'agranulocytose pure des complications, lésions broncho-pulmonaires ou abdominales, consécutives à des ulcérations nécrotiques, emportent le malade. Ainsi, dans un cas de FRIEDEMANN, il y avait 1.200 globules blancs avec 90 % de lympho. et 10 % de poly. Les lésions bucco-pharyngées guérissent, en même temps que le taux des polynucléaires remontait à 70 %, mais le malade mourut de broncho-pneumonie. Chez le malade de DESPUJOLS les globules blancs et les polynucléaires remontèrent aussi à une valeur normale et le malade mourut de complications abdominales.

3° Le malade guérit complètement. Les chiffres des globules blancs et des poly. redeviennent peu à peu normaux (après une période de leucocytose à 12.500 dans l'observation de LAUTER). Il y a toujours, dans ces cas, un certain nombre de formes jeunes qui traduisent la régénération granulopoïétique. Parfois, quelques éosinophiles apparaissent ; ce serait là, pour certains auteurs (JEDLICKA, MOUQUIN et FLEURY), un élément de pronostic favorable.

4° Le malade guérit, mais il y a eu formation d'abcès. Après une période plus ou moins longue de leucopénie, le nombre de globules blancs remonte progressivement jusqu'à 7.000, 10.000, 15.000. Le pourcentage des poly. augmente et on n'a plus à faire qu'à une formule banale de suppuration. Cependant (SPENGLER) le nombre des globules blancs et celui des poly. peuvent ne pas augmenter parallèlement. Dans le cas de SPENGLER, pour 8.000 globules blancs, il y avait 2 % de polynucléaires et les ganglions cervicaux suppuraient. Quand le taux des polynucléaires augmente il apparaît en même temps des métamyélocytes et des myélocytes. Il serait intéressant de pratiquer à ce moment une injection d'adrénaline et de ponctionner le sternum pour saisir dans la moelle l'effort de régénération.

Les Globules Rouges et Plaquettes

Nous entrons maintenant dans les caractères négatifs qui distinguent l'agranulocytose de certaines autres maladies du sang.

SCHULTZ disait, en 1922, qu'il n'y avait pas d'anémie, ou très peu. Cette restriction était nécessaire, car il est des cas absolument purs par ailleurs où l'on ne compte que trois à quatre millions de globules rouges. Dans les quelques observations où les formules ont été multipliées au cours de l'évolution, on assiste à une chute lente mais continue du nombre des hématies.

Ainsi BENHAMOU les a vu tomber de 4.290.000 à 2.770.000. DESPUJOLS en comptait 4.200.000 au début, 3.250.000 à la fin.

Ces globules rouges ne présentent aucune altération, on ne voit jamais d'hématies nucléées.

Les plaquettes n'ont pas toujours été comptées et pourtant leur numération est d'un intérêt capital, puisqu'un nombre trop faible fait immédiatement considérer le cas dont il s'agit comme une agranulocytose associée. Des chiffres donnés il résulte que le nombre des plaquettes oscille entre 250.000 et 300.000. Dans deux observations on trouve 120.000 et 150.000. Cela, malgré un nombre d'hématies normal. Mais à quel moment ont été cherchées les plaquettes ?

Ces chiffres ne doivent pas étonner si la numération a été faite peu de temps avant la mort ; car le nombre des plaquettes diminue peu à peu lui aussi comme celui des globules rouges.

BENHAMOU	328.000	218.000	166.000
DESPUJOLS	250.000	150.000	

A titre de curiosité rappelons qu'AUBERTIN, dans une observation de JEDLICKA, a lu le nombre extraordinaire de 1.280.000.

Le taux d'hémoglobine dans le sang est toujours un peu diminué. Il oscille entre 80 et 85 %. Là où le nombre des hématies ne dépasse pas 3.500.000 on trouve des taux d'hémoglobine de 35 à 60 %. Cependant, dans un cas de MOORE et WIEDER, avec 60 % d'hémoglobine, les hématies étaient en nombre normal.

Hématies et taux d'hémoglobine diminuant, la valeur globulaire diminue elle aussi.

Propriétés Biologiques du Sang

Elles ont été très rarement étudiées, mais, dès sa première communication, SCHULTZ signalait que les temps de saignement et de coagulation étaient normaux. Les malades ne présentent d'ailleurs aucun

trouble hémogénique ou hémophilique. Le signe du lacet est toujours négatif.

STOCKÉ a, cependant, trouvé un temps de saignement légèrement augmenté : 5 minutes. Dans les observations, très bien suivies au point de vue hématologique, de BENHAMOU et de DESPUJOLS, on trouve :

BENHAMOU, temps de saignement 3 minutes, temps de coagulation, 10 minutes.

DESPUJOLS, temps de saignement 2 minutes, temps de coagulation 5 minutes.

Ce sont des temps normaux.

BENHAMOU signale que la vitesse de sédimentation est accrue et pense, avec VON DOMARUS, que ce serait là un élément de pronostic fatal. DESPUJOLS le trouve, au contraire, diminué. Rappelons, d'ailleurs, que son malade, du point de vue hématologique, était redevenu normal.

Enfin BENHAMOU, sachant que la virulence des microbes augmente quand s'élève la tension superficielle d'un milieu de culture, a fait rechercher (1) par BEGUET, de l'Institut Pasteur d'Alger, la tension superficielle du sérum de sa malade : elle était de 62,5 dynes au lieu de 52 dynes environ, valeur normale.

DESPUJOLS et MARTY ont trouvé une tension superficielle normale.

Les caractères de la série rouge et les propriétés biologiques du sang sont donc normaux. Ils le sont par définition puisqu'une altération quelconque de ces caractères fait ranger le cas où on les observe dans les syndromes agranulocytaires asso-

(1) Procédé de la balance de Leconte du NOUY.

ciés. Cependant, nous avons montré que les hématies et les plaquettes avaient tout de même tendance à diminuer au cours de l'évolution, ce qui est extrêmement important au point de vue de la place nosographique qu'il convient d'attribuer à l'agranulocytose.

Le tableau du sang que nous venons de donner est d'importance capitale. Si une classification clinique des cas d'agranulocytose ou des syndromes agranulocytaires peut prêter à discussion, le syndrome hématologique est le seul critère absolument irrécusable.

EVOLUTION

FORMES CLINIQUES

Telle que la décrit SCHULTZ en 1922, dans sa première communication, l'agranulocytose constituait un tableau de maladies remarquablement constant. L'affection évoluait en trois ou quatre jours, une à deux semaines au plus.

De ce tableau, dont les phénomènes toxi-infectieux et nécrotiques constituent les plans les plus clairs, nous avons essayé de donner une reproduction en étudiant la symptomatologie.

Mais l'affection peut durer moins de trois jours ou, au contraire, beaucoup plus. Elle peut aussi évoluer vers la guérison. Enfin, il y a des formes récidivantes et des formes chroniques.

1° FORMES SURAIGUES, AIGUES ET SUBAIGUES

Formes suraiguës. — La maladie débute soudainement et évolue vers la mort en trois jours au moins. Nous en avons trouvé huit exemples. Deux fois l'évolution fut presque foudroyante : une malade de STOCKÉ, âgée de 72 ans, fut brusquement en proie à la fièvre et, sans présenter aucun phénomène pulmonaire ou cardiaque, si ce n'est de la cyanose ou de la dyspnée, mourut en vingt-quatre heures.

LEUCHTENBERGER observa une évolution tout aussi rapide chez une femme de 49 ans.

Formes aiguës. — Ce sont les formes qui durent de quatre à huit jours.

Formes subaiguës. — Elles évoluent en deux semaines. Formes aiguës et subaiguës s'observent avec une égale fréquence.

Cette classification, suivant la durée de l'évolution, ne présente d'ailleurs qu'un intérêt relatif pour deux raisons :

1° La mort, dans quelque forme que ce soit, est la terminaison la plus habituelle ; 2° La durée de l'évolution ne rend pas compte du tout de l'intensité des symptômes : telle malade meurt en quarante-huit heures qui présentait des symptômes peu accentués ; telle autre, avec une fièvre élevée et des nécroses profondes, résiste pendant huit, dix, quinze jours.

Influence de l'âge. — Faut-il, pour expliquer les faits d'évolution suraiguë invoquer l'âge élevé des malades ?

Peut-être ; voici, en effet, des chiffres :

LEUCHTENBERGER		64 ans....	Durée, 2 jours
»		49 »	» 1 »
STOCKÉ		72 »	» 1 »
»		63 »	» 3 »
PERITZ		47 »	» 3 »
KORACK		63 »	» 3 »
AUBERTIN		59 »	» 3 »
FRIEDEMANN		57 »	» 3 »

Par ailleurs, des observations d'agranulocytose chez l'enfant, voire le nourrisson, ont été publiées, et il en ressortirait que peut-être à ces âges la guérison s'observerait plus souvent ; mais, répétons-le,

la durée de l'évolution mise à part, les phénomènes se retrouvent les mêmes à tout âge.

Cette étude de la durée de l'évolution nous pose cependant un problème : nous pouvons nous demander, sans nous écarter des faits cliniques, à quel moment débute l'agranulocytose.

Il est certain que nombre de malades étaient, depuis plus ou moins longtemps, en état d'agranulocytose quand les manifestations cliniques évidentes sont apparues. Et ceci apporte une atténuation à la rigueur des chiffres que nous donnions plus haut relativement à la durée de l'évolution : la fatigue quelquefois, l'état fébrile dont les malades se plaignent de souffrir depuis plusieurs semaines (FRIEDEMANN) doivent probablement être interprétés comme les premières manifestations d'une agranulocytose en voie d'évolution ; mais, que le début soit brutal, qu'il y ait eu ou non période antérieure d'agranulocytose latente, l'évolution ultérieure est la même.

Evolution habituelle. — Il peut arriver que la température baisse un peu après quatre ou cinq jours, cependant que la formule n'accuse aucune amélioration. Et, de fait, la fièvre remonte brutalement à 40° et le malade meurt. L'état euphorique, au début, peut persister ou au contraire être remplacé par une prostration profonde.

Les lésions bucco-laryngo-pharyngées tendent toujours à envahir toute la muqueuse, suivant le processus que nous avons indiqué ailleurs. Les nécroses deviennent plus profondes et toute la cavité buccale paraît recouverte d'un enduit blanc jaunâtre. L'ictère, quand il existe, peut n'apparaître qu'à la fin (la veille de la mort, SCHULTZ et JACOBOWITZ). Nous avons décrit, au chapitre de la symp-

tomatologie, les phénomènes pulmonaires et cardiaques qui, généralement discrets, peuvent au contraire, par la dyspnée et la cyanose qu'ils déterminent, être au premier plan de la scène clinique.

Comment meurent les malades ? C'est généralement l'état toxi-infectieux sévère qui les tue. Les phénomènes nécrotiques sont secondaires et ne peuvent être invoqués. Au moment de la mort la fièvre atteint 40°, le pouls filant, incomptable, traduit la défaillance circulatoire signalée dans la majorité des observations. Dans quelques autres cas les phénomènes pulmonaires, broncho-pneumonie, congestion, sont à un moment donné si intenses qu'ils contribuent encore à hâter l'évolution fatale.

Formes suivant la prédominance d'un symptôme.

— Il est des observations où les phénomènes angineux dominent la scène clinique depuis le début jusqu'à la mort.

Le pharynx, les amygdales sont revêtus de fausses membranes. On croit à une diphtérie : on multiplie les examens bactériologiques qui sont toujours négatifs (deux fois, cependant, on a trouvé le bacille de LIEFFLER (SCHULTZ-LEUCHTENBERGER). Ce sont les formes pseudo-diphtériques.

Dans maints cas il n'y a, pendant la plus grande partie de l'évolution, qu'une ulcération nécrotique sur un pilier du voile ou sur l'amygdale : on croit à une angine de VINCENT (l'association fuso-spirillaire a, elle aussi, été trouvée deux fois). Les phénomènes généraux peuvent en imposer pour une affection d'allure typhoïde ; l'observation publiée, en 1929, par SCHULTZ en est le type : début progressif, tymphos, pas d'angine et fièvre élevée. On pourrait multiplier le nombre des formes cliniques en prenant

pour base chaque symptôme. Nous ne ferons que rappeler encore l'importance que peuvent avoir les phénomènes abdominaux dont nous avons parlé déjà au chapitre de la symptomatologie.

Complications. — Si nous nous sommes demandé tout à l'heure à quel moment débutait l'agranulocytose, nous pouvons maintenant nous poser une autre question : quand finit-elle ? autrement dit, les malades meurent-ils toujours en état d'agranulocytose ?

Le malade de DESPUJOLS était, hématologiquement, guéri de son agranulocytose quand les phénomènes péritonéaux l'enlevèrent. Ceux-ci n'étaient, en somme, qu'une complication due à une évolution trop poussée d'une lésion fréquente : l'ulcération du cœcum. Cette lésion intestinale a évolué ; indépendamment de sa cause et en raison de l'organe atteint, la mort était inévitable. Mais nous verrons, à propos d'autres observations (formes avec guérison, formes récidivantes), que des complications telles qu'un abcès de l'anus, ou toute autre suppuration, peuvent augmenter la durée de la maladie, mais n'être pas fatales parce qu'un abcès est évidemment moins dangereux à l'anus qu'au niveau d'un organe intra-péritonéal.

2° FORMES ÉVOLUANT VERS LA GUÉRISON

L'évolution vers la guérison a été signalée pour la première fois par LAUTER, elle est demeurée rare. On connaît actuellement des cas de HERMANN et PREUSS, MOORE et WIEDER, VON DOMARUS, LANDSBERG, CHRISTOFF, BLANTON, RICHEMONT, SPENGLER, GUTHLEIN, ZIKOWSKI, BOCK et WIEDE.

La guérison survient de plusieurs façons. Il peut y avoir, après un début soudain, aggravation progressive des faits cliniques, puis amélioration légère

avec phases de leucocytose (LAUTER) et retour à la formule normale. Ou bien, tout simplement, les phénomènes cliniques et hématologiques s'atténuent progressivement depuis le début où ils sont au maximum jusqu'à la fin.

L'observation de SPENGLER rapporte également une amélioration continue. Le dixième jour il y avait 8.700 globules blancs, mais les ganglions sous-maxillaires se mirent à suppurer. La guérison totale de cette complication ne fut obtenue qu'au bout de trois semaines. Le malade de ZIKOWSKI évolua plus curieusement. Pendant trois ou quatre jours, il y eut 250 globules blancs, mais ceux-ci remontèrent à 21.000 avec 60 % de polynucléaires. L'hémoculture était positive au streptococcus mucosus (qui se transforma en diplocoques moins virulents) et le malade guérit. En somme, l'agranulocytose semble avoir été le premier terme d'une septicémie banale.

3° FORMES CHRONIQUES

Nous avons, à propos du moment qu'il faut assigner au début de l'agranulocytose, fait allusion à l'observation de REYE qui relate un cas d'agranulocytose chronique. Sa malade, âgée de 45 ans, avait toujours été de constitution fragile. Sa lassitude était telle qu'elle entra un jour dans une clinique neurologique où l'on fit une numération globulaire pour compléter l'examen clinique qui était négatif : l'état agranulocytaire fut découvert. Trois mois plus tard apparurent des nécroses aux doigts et à l'anus. La température s'éleva un jour brutalement et la malade mourut rapidement.

Ce cas nous apprend que la symptomatologie brutale de l'agranulocytose n'est, sans doute, qu'un épisode au cours d'une déficience établie depuis plus ou moins longtemps du système granulocytaire. Cette déficience semble prouvée par les cas d'agranulo-

cytose qui guérissent une première fois, puis récidivent. Encore est-il qu'entre les deux atteintes la formule a très bien pu redevenir normale.

4° FORMES RÉCIDIVANTES

Le premier cas de récurrence fut publié par MOORE et WIEDER ; il s'agissait d'une femme de 43 ans chez qui une première atteinte dura quarante jours. La formule redevint normale. Deux ans plus tard, une deuxième atteinte fut rapidement fatale. La malade de FRANKE se présentait comme atteinte de cholestite : elle avait, en réalité, 800 G. B. sans polynucléaires. Elle guérit en quarante jours, mais deux ans plus tard une deuxième atteinte typique, avec début soudain et nécrose-pharyngée envahissante, la tua en deux jours.

D'autres observations ont été publiées par GUNDRUM, DWYER et HELWIG. Ces formes récidivantes ne sont pas toujours fatales. STOCKINGER vit une récurrence au bout de un mois. Il est vrai que le malade avait été seulement amélioré par un traitement au néo-salvarsan. Il guérit encore la deuxième fois après abscédation des ganglions du cou.

Une malade de LEUCHTENBERGER vit sa formule remonter de 2.400 G. B. avec 11 % de polynucléaires à 17.600, en même temps que se formait un abcès de la marge de l'anus qu'on incisa. La formule redevint normale pendant deux jours, puis la fièvre reparut en même temps que la granulopénie : la fistule anale qui subsistait fut traitée chirurgicalement, mais la malade par la suite ne fut que très peu améliorée. Il n'y avait dans son sang que 20 % de polynucléaires. Ces deux derniers cas, rechutes plutôt que récurrences, seraient peut-être mieux à leur place à côté de l'observation de REYE dans les formes chroniques. Il y a cependant eu dans chacun d'eux, à diverses reprises, des phénomènes aigus avec chute de la formule blanche. Nous noterons l'impor-

tance qu'a occupé dans le tableau clinique de LEUCHTENBERGER l'abcès anal. Nous allons placer ici deux cas qu'il est assez difficile de classer dans les formes précédentes. Le premier s'en rapproche cependant par le début brusque et l'évolution chronique, mais s'en éloigne par l'association qui fut découverte d'un diabète. C'est un malade de GUTHLEIN chez qui une nécrose anale donna lieu à la formation d'un abcès, la formule reprit son aspect normal ; l'abcès fut incisé en même temps qu'on était obligé de faire un traitement antidiabétique. Mais, cinq mois plus tard, à l'occasion d'une lassitude extrême, la preuve était faite que l'état agranulocytaire était seulement amélioré : 2.500 G. B. avec 42 % de polynucléaires.

5° FORMES SEPTICÉMIQUES

Nous en aurions fini avec l'étude des formes cliniques de l'agranulocytose si nous n'avions décidé de grouper dans ce chapitre un certain nombre d'observations que l'on classe habituellement dans le chapitre des agranulocytoses associées ou secondaires à une septicémie. On les dit associées ou secondaires à un état septicémique parce que une endocardite ou l'hémoculture positives sont venues prouver l'état septicémique.

Tels sont les cas de TURK, ELKELES, ZIKOWSKI, KASTLIN, FEER et BANTZ. Il existe d'autres cas d'agranulocytose septicémique, notamment ceux de STURSBURG qui fut publié en 1900, RIBADEAU, DUMAS-POINSOT (1907), puis le cas plus récent de DUFOURT, mais ils sont associés à des syndromes hémorragiques.

Comme dans les cas d'agranulocytose les plus typiques ce sont les femmes qui sont surtout atteintes. L'âge varie de 20 (ZIKOWSKI) à 69 ans (FEER). Le début est progressif ou, au contraire, brutal. La polyarthrite est fréquente. Phénomènes nécrotiques, état infectieux, sont en tout point comparables à

ceux que nous avons précédemment décrits. Dans la moitié des cas apparaît un souffle d'endocardite.

La durée de l'évolution est en moyenne de une semaine. La malade de FEER ne mourut qu'au bout de six semaines.

La numération globulaire donne exactement les mêmes résultats que dans l'agranulocytose typique; et c'est pourquoi nous pensons qu'il faut considérer comme tels les cas dont nous parlons. L'hémoculture est positive dans 60 % des cas.

Nous ferons ressortir les points suivants : le seul critère qui permette de juger, devant des faits cliniques divers, si l'on a affaire à un cas d'agranulocytose associée ou non, c'est la formule blanche modifiée comme on sait sans aucune altération de la série rouge. Dans ces observations de septicémie, le nombre des plaquettes est normal, il n'y a pas d'anémie, pas de signe de diathèse hémorragique et, dès la première numération, on ne voit pas de polynucléaires.

Devant de tels malades, présentant un état infectieux sévère avec phénomènes nécrotiques sans polynucléaires dans le sang, il faut porter le diagnostic d'agranulocytose par définition même de ce mot.

Pour parler d'un syndrome agranulocytaire associé ou secondaire à une septicémie, il faudrait faire la preuve que les granulocytes n'ont disparu qu'au cours de l'évolution.

Enfin, la présence dans le sang d'un microbe ne peut pas faire écarter le diagnostic d'agranulocytose pure, pas plus que ne saurait le faire la syphilis retrouvée dans les antécédents d'un malade. D'ailleurs, SCHULTZ lui-même n'a-t-il pas trouvé au moins chez deux de ses malades du staphylocoque et n'a-t-il

pas encore élargi considérablement le cadre de l'agranulocytose en nous donnant comme pur un cas à allure typhoïde sans phénomènes nécrotiques des muqueuses visibles.

Nous aurons l'occasion de revenir plus longuement sur ce point au cours des chapitres suivants relatifs à l'étiologie et à la pathogénie.

Il était nécessaire que nous justifiions dès maintenant la place que nous accordons à ces formes de septicémie dans le cadre de l'agranulocytose pure.

ETIOLOGIE - PATHOGÉNIE

Chaque auteur, qui a apporté sa contribution à l'étude de l'agranulocytose en publiant de nouveaux cas, s'est plu à donner son avis sur la cause et le mécanisme des faits observés, sans toutefois apporter des arguments précis et irréfutables en faveur de son opinion.

TURK, en 1907, émit déjà l'opinion que le fait capital, c'était la disparition des granulocytes qui désarmait l'organisme. SCHULTZ, en 1922, vit dans l'altération de la moelle osseuse le fait primitif. ELKELES reprit aussi cette hypothèse et admit que les phénomènes septicémiques étaient secondaires à l'atteinte médullaire. Une hypoplasie de l'appareil granulocytaire, enfin, a été incriminée. On pourrait prolonger cette énumération, elle prouve que le fait essentiel dans l'agranulocytose c'est la disparition des polynucléaires du sang.

Pourquoi les polynucléaires disparaissent-ils ? Trois raisons peuvent être invoquées :

1° La répartition des polynucléaires est anormale : ils sont cachés dans les organes profonds. L'épreuve de l'adrénaline tendrait déjà à faire justice de cette hypothèse si tout dans l'agranulocytose ne l'infirmait.

2° Une destruction périphérique ? Il se produit certainement dans le sang circulant des phénomènes de destruction globulaire. L'altération que montrent les lymphocytes et les monocytes, la présence de noyaux adhérents, des plaques réticulées, prou-

vent une action cytolytique. Mais cette action s'exerce-t-elle sur les polynucléaires ? BENHAMOU pense que seuls peuvent être lysés les polynucléaires encore en circulation au moment où les souches sont détruites.

3° Il ne reste donc plus qu'à invoquer une déficience du système granulo-poïétique. Il n'y a plus de polynucléaires parce que la moelle osseuse n'en fabrique plus. C'est là une certitude prouvée :

cliniquement : des numérations répétées ne montrent pas de polynucléaires, non plus que la ponction sternale. L'adrénaline n'en fait pas apparaître.

Au point de vue anatomo-pathologique, les ulcérations nécrotiques des viscères attestent la déficience des granulocytes, en tous les points de l'organisme.

La déficience de tout le système granulo-poïétique est affirmée histologiquement par l'absence d'éléments myéloïdes et la réaction des oxydases négative dans la moelle osseuse. Il faut rechercher la cause de cette déficience même.

Nous avons indiqué, au début de ce travail, les circonstances étiologiques dans lesquelles apparaissait l'agranulocytose, âge moyen de la vie, prédominance marquée du sexe féminin : il n'y a rien là qui puisse mettre sur une piste et même la prédisposition du sexe féminin pourrait plaider contre l'hypothèse d'une origine infectieuse. Cependant, l'acuité des phénomènes, leur apparition brutale, leur évolution mortelle devaient faire rechercher parmi les causes de la plupart des maladies celle de l'agranulocytose : infection, intoxication.

Bactériologie

L'allure hautement infectieuse de l'agranulocytose a suscité de nombreux examens de laboratoire. L'angine est le plus souvent le premier symptôme ; les malades sont hospitalisés pour angine de VINCENT ou diphtérie : on fait des prélèvements dans la gorge. Bien des observations ne rendent pas compte du résultat de ces examens ou bien indiquent simplement qu'ils ont été négatifs. On trouve la flore banale qui vit habituellement en parasite sur la muqueuse pharyngée. Dans quelques cas l'examen direct ou la culture mettent en évidence du staphylocoque, du streptocoque, bacille de Lœffler ou l'association fuso-spirillaire.

Staphylo. seul	4 cas
Strepto.	1 »
Staphylo. + strepto.....	1 »
Strepto. avec B. Gram.+.....	1 »
B. acidi lacti aerogenes.....	1 »
Assoc. fuso-spirillaire	2 »
» + strepto.....	1 »
B. de Lœffler.....	3 »

Des résultats aussi peu significatifs infirment d'abord la conception ancienne de FRIEDEMANN qui faisait de l'angine le fait capital de l'agranulocytose et que personne, depuis longtemps, ne songeait plus à défendre. Ils nous avertissent, ensuite, qu'il ne faut pas s'attendre à trouver un virus bien spécial, puisque chacun fait son angine avec les microbes qu'il porte dans son pharynx. Les résultats ne sont pas plus significatifs en ce qui concerne les vésicules cutanées où l'on a trouvé du strepto. (TURK) ou du staphylo. (BENHAMOU), chez le malade de DESPUJOLS leur contenu était stérile.

ASKEY a mis en évidence l'association fuso-spi-
rillaire dans la gorge et le vagin d'une même malade.

Les exsudats pleuraux ont été examinés deux fois :
FRIEDEMANN a trouvé stérile celui de sa malade qui
mourut de broncho-pneumonie. BENHAMOU, par la
culture, a obtenu une association rarement observée
de bacille de Pfeiffer + bacillus catarrhalis.

Dans les urines, SCHULTZ et JACOBOWITZ ont trouvé
une fois du colibacille ; FRANKE du colibacille et du
strepto. Il reste à chercher dans le sang même.

L'hémoculture a toujours été faite, mais a donné
des résultats très divers. KORACH, sur 79 observa-
tions qu'il a lues, l'a trouvée 29 fois positive, soit
environ dans 35 % des cas. Nous avons sous les
yeux 78 observations d'agranulocytose, elle est
positive 14 fois.

Pyocyanique	1 fois
Streptocoque	6 »
Staphylocoque	4 »
Colibacille	2 »
Pneumocoque	1 »

Mais ces résultats ne doivent pas être toujours
acceptés sans défiance, de l'avis même des auteurs
qui les ont publiés. En effet, les hémocultures sont
faites à un moment où l'évolution est déjà avancée,
c'est-à-dire puisque celle-ci est assez courte, peu de
temps avant la mort. Il en est ainsi pour le pyocyani-
que de FRIEDEMANN, le colibacille de SCHULTZ, JACO-
BOWITZ. Ces derniers auteurs ont encore trouvé une
fois des colonies de staphylocoques douteuses, l'hé-
moculture de KASTLIN était contaminée par du sta-
phylocoque doré. Ajoutons que les microbes trouvés
par l'hémoculture ne sont pas toujours retrouvés
ensuite, après l'autopsie dans le sang des organes

profonds. Inversement (Miss LOVETT) l'hémoculture avec le sang du foie ou de la rate peut être positive malgré tout examen demeuré négatif pendant la vie. La multiplicité des germes trouvés ne permettrait pas de rapporter à l'un quelconque de ceux-ci la déficience du système granulo-poïétique, aussi l'hypothèse d'un virus spécifique invisible a-t-elle été proposée par quelques auteurs à la suite de SCHULTZ et FRIEDEMANN : mais alors le sang des malades inoculé à un animal amènerait peut-être une chute du nombre des polynucléaires. Cette expérience n'a malheureusement pas été essayée souvent. SCHULTZ et JACOBOWITZ disent : « La provocation d'un semblable tableau de maladie par injection intrapéritonéale du sang de malade atteint d'agranulocytose ne réussit pas chez le lapin et de même le transfert des sécrétions bucco-pharyngées sur la muqueuse buccale de cobaye resta sans résultat. » BENHAMOU, DESPUJOLS ont injecté du sérum de malade à des souris dont la formule leucocytaire demeura sans changement. C'est, à notre connaissance, les seules recherches expérimentales qui aient été faites avec du sang dont la culture était négative. Il est certainement difficile d'en tirer une conclusion.

La syphilis, avons-nous dit ailleurs, est relativement fréquente dans les antécédents des malades. Dans une des observations initiales de SCHULTZ il est signalé un souffle d'aortite. Nous avons trouvé 15 syphilis sur 78 observations d'agranulocytose pure ; les malades étaient en cours de traitement et il est bien difficile de ne pas établir un rapport entre les traitements mis en œuvre et l'agranulocytose. D'autant plus que le rôle toxique de ces agents à l'égard de la moelle osseuse est bien connu depuis les travaux de ASKANAZY, SELLING, PAPPENHEIM et autres : ces agents sont surtout les

arsénobenzols, l'arsenic, le bismuth, les corps radio-actifs, le thorium X. SELLING, en 1911, injecta pendant huit jours de l'huile d'olive benzolée à des lapins qui moururent. Leur moelle osseuse était complètement atrophiée, il n'y avait presque plus de globules blancs et de polynucléaires. C'est sur cette propriété des benzols qu'est fondé le traitement des leucémies. Pour ce qui nous occupe, les composés organiques où entre la molécule benzène (arsénobenzol) ne déterminent qu'exceptionnellement une agranulocytose pure, mais bien plus souvent des agranulocytoses associées. Il semblerait pourtant que l'on pût trouver à la première phase, au moins de ces altérations hématologiques nombreuses que déterminent les poisons du sang une phase agranulocytaire pure, car PAPPENHEIM et PLESCH ont montré que, dans la moelle osseuse, l'altération avait tendance à se manifester d'abord sur les granulocytes, puis sur les lymphocytes, ensuite les globules rouges, et les plaquettes en dernier lieu. Cliniquement on ne trouve pas cette succession de stades dans les syndromes agranulocytaires associés, l'anémie pernicieuse ou l'anémie aplastique hémorragique. Le premier examen révèle l'anémie considérable et non pas une formule simplement agranulocytaire. Cette expérience pourrait peut-être expliquer quand même la diminution lente mais progressive du nombre des plaquettes et des globules rouges qu'on observe constamment dans l'agranulocytose de SCHULTZ. Les composés arsénobenzolés (novarsénobenzol-spirozid, arsphénamine) ne sont pas seuls en cause : l'arsenic employé seul pourrait déterminer une agranulocytose pure ; DOOD et WILKINSON signalent qu'un traitement par l'arsenic détermina chez un enfant de 11 ans, hérédosyphilitique, de telles lésions qu'en huit jours il n'y avait presque plus de cellules blan-

ches dans le sang. Cet enfant fit une agranulocytose typique : il n'avait reçu que quatre injections de sulfarsénol.

Nous trouvons encore plusieurs cas indiscutables d'agranulocytose au cours d'un traitement bismuthique (GUTHLEIN, VON DOMARUS, BOCK et WIEDE). Des expériences de AMANTEA et LA MENDOLA auraient, cependant démontré que le bismuth était capable de jeter des leucocytes dans le sang.

Enfin, récemment, JACOB et DOUADY ont publié un cas d'agranulocytose apparu brusquement chez une tuberculeuse pulmonaire qu'on soignait par la crissalbine.

Les agranulocytoses en cours de traitement anti-syphilitique sont certainement dues aux agents thérapeutiques employés, puisque ceux-ci n'en sont pas à leur coup d'essai, si l'on peut dire, en matière d'altération médullaire. On a donc pour un certain nombre de cas d'agranulocytoses une étiologie sûre, mais l'origine toxique n'explique pas tous les cas.

Nous croyons avoir montré tout à l'heure que l'hypothèse d'un virus spécifique n'était pas soutenable. Il reste donc à conclure : *L'agranulocytose est certainement due à des poisons du sang qui sidèrent les fonctions granulo-poïétiques.* Ces poisons peuvent être d'origine bactérienne, mais il ne faut pas incriminer les microbes révélés par les hémocultures : *ils sont d'invasion secondaire* parce que l'hémoculture n'est positive que dans une minorité de cas et à la fin de l'évolution, que parmi ces cas, encore, elle est simplement douteuse ou contaminée. Enfin, une septicémie avec certains microbes trouvés ne s'explique pas toujours facilement : la malade de FRIEDEMANN jouissait d'une santé excellente quand elle fut prise subitement de maux de gorge et de fièvre ; il semble difficile d'admettre qu'un pyocyanique ait

pénétré dans l'organisme et acquis subitement une virulence telle qu'il ait déclenché une formule agranulocytaire avec tableau clinique rapidement mortel. De plus, SCHULTZ, dans un de ses derniers articles, s'est élevé vivement contre la conception de l'agranulocytose septicémie à streptocoque, il invoque surtout des circonstances étiologiques (fréquence du jeune âge, contagion, qui sont particulières à l'angine à streptocoque et non pas à l'agranulocytose). Miss LOVETT a cependant réussi à provoquer une leucopénie très marquée, avec disparition des polynucléaires, en injectant à des cobayes une culture de pyocyanique en petite quantité (6 mmc.). Les modifications de la formule sanguine étaient passagères. Cette expérience peut évidemment être intéressante si l'on veut bien admettre que le pyocyanique n'est pas le seul à produire de semblables effets.

Mais rappelons que nous nous sommes demandé, à propos de l'évolution, à quel moment commençait l'agranulocytose. Dans de nombreuses observations l'état agranulocytaire de la formule blanche a pu être révélé et les malades n'étaient pas pour cela terrassés par des phénomènes infectieux aigus. C'est donc bien que l'agranulocytose n'est pas une septicémie, primitivement au moins : sur des sérums de lapins normaux le streptocoque ne pousse pas, mais si ces lapins ont été d'abord traités par le thorium X, qui détruit les globules blancs, le streptocoque pousse sur leur sérum. Cette expérience est à mettre en face de celle de Miss LOVETT.

Peut-être est-on en droit d'invoquer pour expliquer la déficience du système granulocytaire, laquelle est primitive, les antécédents des sujets ; nous avons vu que c'était des angines fréquentes par exemple : un malade avait même eu déjà une angine à monocytes,

peut-être était-ce déjà l'indice d'une déficience des polynucléaires, si l'on admet (et la prolifération du tissu réticulo-endothélial dans la moelle, le foie, la rate, les ganglions, semble le prouver) que les monocytes sont chargés de suppléer à l'absence des polynucléaires. D'autres malades ont eu des appendicites, otites. Une malade de BRONBERG venait d'être vaccinée contre la fièvre typhoïde. F. HOFF (citée par BENATT et PFEUFFER) a pu reproduire chez des lapins une leucopénie intense avec disparition quasi-totale des granulocytes en leur injectant des albumines de diverses bactéries. Il est donc fort possible que la moelle soit, peu à peu, intoxiquée par ces protéines étrangères que lancent dans la circulation les microbes qui déterminent ces multiples petites affections plus ou moins passagères dont une vie n'est jamais exempte.

Il est donc possible d'invoquer l'action de poisons d'origine bactérienne pour expliquer les agranulocytoses à la base desquelles on ne trouve aucune origine manifestement toxique. D'ailleurs, la présence de ces poisons expliquerait ces phénomènes de cytolysé dont témoignent les altérations morphologiques des globules blancs. Mais, si l'on admet l'action de ces poisons, l'agranulocytose devrait être une rencontre de tous les instants. Or, elle est rare. Et il faut admettre que les poisons agissent sur un terrain prédisposé.

Nul ne songe plus à nier cette prédisposition.

Aux premiers temps de l'histoire de l'agranulocytose on parlait même d'hypoplasie constitutionnelle. Cette hypoplasie n'existe pas puisque tel sujet qui fait une agranulocytose aujourd'hui pourra avoir, dans quelques mois, une angine avec une formule normale. Tel autre guérira avec une suppuration, c'est-à-dire leucocytose, et des polynucléaires en

nombre normal. Il faut simplement parler de prédisposition: un malade de STOCKINGER eut une angine à monocytes qui récidiva trois mois plus tard ; pendant quatre mois aucune alarme, puis il apparut de la tuméfaction des ganglions cervicaux et sous-maxillaires avec formule agranulocytaire. Il guérit après une pleurésie purulente traitée chirurgicalement et six mois après cette pleurésie apparut une deuxième atteinte d'agranulocytose qui guérit encore après une suppuration. Chez ce malade il n'y avait donc pas hypoplasie, mais simplement prédisposition, puisque à deux reprises il n'eut pas de polynucléaires et à deux reprises fit des suppurations.

Les malades de FRANKE, MOORE et WIEDER ne récidivèrent que deux ans après la première attaque dont ils étaient pourtant guéris cliniquement et hématologiquement.

** Donc, altération de la moelle osseuse due à un poison du sang chez un sujet prédisposé, tel nous paraît être le mécanisme de la leucopénie avec granulopénie, caractéristique de l'agranulocytose.*

Chez un sujet aussi mal défendu, il suffira d'un rien pour déclancher une symptomatologie des plus graves.

Comment apparaissent les symptômes ? SCHULTZ et JACOBOWITZ ont émis l'hypothèse, en 1925, que l'impossibilité particulière où se trouvaient les tissus de résister alors aux microbes dont l'action pathogène se donne libre cours était en connexion avec la disparition d'un facteur hormonal que sécréteraient normalement les polynucléaires. SCHULTZ, en 1928, a reconnu que ce n'était là qu'une hypothèse, et bien difficile à vérifier.

Mais on comprend que l'organisme soit envahi par les microbes, qu'il se développe, ici et là, des ulcéra-

tions nécrotiques sans réaction inflammatoire, que ces nécroses suivant leur siège pourront être mortelles. On comprend que les microbes pourront passer dans le sang à la fin de l'évolution ou même dès le début et causer une véritable septicémie avec évolution possible d'une endocardite. Une malade de ZIKOWSKI fit une agranulocytose typique et au bout de cinq jours il y avait des signes de septicémie avec un souffle systolique, en même temps les globules blancs remontaient à 21.000 et les polynucléaires à 60 %.

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

Comme la clinique, l'anatomie pathologique de l'agranulocytose met en évidence les altérations médullaires, l'absence de granulocytes et l'extrême diffusion des nécroses qui en est la conséquence normale.

1° ETUDE MACROSCOPIQUE

Appareil respiratoire. — Dans un cas de SCHULTZ et JACOBOWITZ il y avait une rhinite hémorragique ; dans un cas de FRIEDEMANN, ulcérations sur la trachée. Rappelons que les ulcérations peuvent s'étendre très bas dans le larynx jusqu'aux cordes vocales. La plèvre et le poumon sont presque toujours atteints. Les poumons sont lourds ; la congestion est parfois intense. La broncho-pneumonie existe dans 15 % des cas. Dans quelques observations des zones d'infarctus sont signalées.

La plèvre peut paraître dépolie, opaque. Un épanchement séro-fibrineux ou hémorragique n'est pas rare. Une observation de SCHULTZ et JACOBOWITZ signale des lésions de l'appareil respiratoire très étendues : nécroses et foyers de broncho-pneumonie hémorragique, infarctus hémorragique des trois quarts inférieurs du poumon droit. Pleurésie hémorragique. Dans une observation de HIRSCH (citée par JACOBOWITZ) il y avait une gangrène pulmonaire double.

Appareil cardio-vasculaire. — Il est assez rarement atteint, ou bien ce sont surtout des lésions de

myocardite. Le cœur est augmenté de volume et flasque. Les lésions d'endocardite sont généralement anciennes, à moins qu'il ne s'agisse des formes septicémiques dans lesquelles l'endocardite a été cliniquement constatée. Il y a parfois des suffusions sanguines sous-endocardiques. AUBERTIN signale l'adhérence possible des feuilletts péricardiques. Deux malades avaient des plaques athéromateuses certainement sans rapport avec leur agranulocytose.

Le *foie* est de volume normal ou agrandi, son aspect peut être pâle, grasseux et à travers la capsule on aperçoit, dans quelques cas, des foyers de nécrose de la grosseur d'une tête d'épingle. A la coupe du foie certaines de ces nécroses atteignent les dimensions d'une lentille.

La vésicule contient fréquemment des calculs.

La *rate* est, comme le foie, assez grosse souvent et peu ferme, sa capsule peut être friable et sa structure trabéculaire plus ou moins bouleversée ; on y trouve aussi, mais plus rarement que dans le foie, des foyers de nécrose.

Le *pancréas* est normal, une malade de STOCKÉ avait un kyste de la queue du pancréas.

Les ganglions. — Les ganglions cervicaux ou sous-maxillaires sont peu modifiés comme la clinique avait déjà permis de le constater, il en est de même des ganglions péri-bronchiques ou mésentériques. BALTZER et CHIARI ont observé (AUBERTIN) quelques petites hémorragies intraganglionnaires.

Tube digestif. — Nous ne ferons que rappeler ici les lésions de toute la cavité bucco-pharyngée. Nous avons longuement décrit dans l'étude clinique les diverses formes évolutives de ces ulcérations qui siègent aussi bien sur les amygdales que sur la paroi postérieure du pharynx, sur toutes les parties de la langue ou du voile

du palais. Nous avons, dans ce chapitre clinique, fait allusion aux autres nécroses du tube digestif que nous décrivons maintenant. Tous les étages du tube digestif ne sont pas également lésés. Dans une observation de SCHULTZ la muqueuse de l'œsophage était gris blanc et du pharynx jusqu'au cardia s'étendaient deux bandes longitudinales de 1 à 2 cm. constituées par un enduit jaunâtre facilement détachable. La malade d'Elsa PÉTRI avait des lésions nécrotiques de l'œsophage en même temps que des nécroses circonscrites de l'estomac et du duodénum, des ulcérations sur l'iléon et le colon : le jéjunum était seul intact. D'autres observations signalent des pertes de substance au niveau de la muqueuse pré-pylorique et jusque dans le duodénum. Mais c'est le gros intestin qui est le plus souvent atteint ; nous avons déjà cité cette malade qui avait une ulcération dans la zone avoisinant la valvule de BAUHIN. Chez une femme qui, six mois auparavant avait subi l'appendicectomie, HUEBER a vu, à 2 cm. au-dessus de la valvule iléo-cœcale, une ulcération du diamètre d'une pièce de un franc. La muqueuse était parsemée de pertes de substances à l'emporte-pièce. Dans le cœcum il y avait une éminence rouge : l'appendice enfoui, et sur cette éminence de nombreux petits foyers purulents. Le malade de DESPUJOLS présentait aussi une ulcération sur la partie moyenne du colon transverse et l'ulcère cœcal était perforé dans une vaste poche que le péritoine avait eu le temps de former.

L'appendice n'est pour ainsi dire jamais modifié.

Les *autres organes* sont peu atteints, les reins sont quelquefois un peu gros, la néphrite est rare.

Nous avons vu déjà des nécroses anales, vulvaires, et vaginales avec atteinte possible du col utérin.

Signalons encore une hémorragie sous-arachnoïdienne constatée par ZADEK à l'autopsie d'un enfant qui avait présenté des signes méningés.

Enfin, un seul cas de conjonctivite nécrotique a été signalé par SCHULTZ et JACOBOWITZ.

La moelle osseuse. — Dans tous les cas où elle a été examinée, les auteurs signalent qu'elle a un aspect anormal (sauf un cas de FRIEDEMANN). Elle a une coloration gris rouge sale ou seulement légèrement rouge, quelquefois elle apparaît franchement grasseuse.

2° HISTOLOGIE

Ce sont surtout les lésions de la moelle qui sont importantes. Les érythrocytes et mégacaryocytes sont en quantité normale. Cependant Elsa PÉTRI, dont la malade avait 4.100.000 G. R., signale que l'érythropoïèse était faible. De même, SCHULTZ (1929) n'a vu sur les frottis de moelle que quelques mégacaryocytes, mais n'avons-nous pas remarqué déjà la tendance à l'anémie et à la thrombopénie qu'indiquaient vers la fin de l'évolution les numérations globulaires ? Les lymphocytes petits et grands sont en quantité normale, on ne voit qu'eux sur les lames, il n'y a ni polynucléaires, ni myélocytes et la réaction des oxydases sur ces frottis est, par conséquent, négative.

Elsa PÉTRI a vu d'abondants myéloplaxes. Les cellules réticulo-endothéliales sont souvent en prolifération. Ce dernier point a été remarqué aussi par SCHULTZ et KASTLIN y insiste beaucoup. Sur les frottis d'HUEBER quelques rares cellules jeunes de la série myéloïde sembleraient attester que l'appareil granulo-poïétique allait rentrer en activité. Cependant les numérations n'avaient pas montré un seul polynucléaire et la réaction des oxydases avait été

négative. Il est regrettable qu'on n'ait pas essayé l'épreuve de l'adrénaline qui aurait peut être déterminé une chasse globulaire. LEUCHTENBERGER aussi a pu voir quelques cellules sur lesquelles la réaction des oxydases était positive. DESPUJOLS, sur les frot-tis de moelle de son malade mort de perforation cœcale, a trouvé des polynucléaires, des myélocytes et des plasmocytes.

Au niveau de toutes les autres lésions on ne trouve pas non plus de polynucléaires.

Les ulcérations nécrotiques de la zone bucco-pharyngo-laryngée ont leur fond constitué par la sous-muqueuse et souvent même la musculuse au niveau du pharynx. La seule réaction alentour est une infiltration de cellules lymphoïdes avec quelques plasmazellen. Un cas de SCHULTZ est particulièrement intéressant : il n'y avait pas cliniquement de lésions amygdaliennes ou pharyngées et cependant à l'examen histologique SCHULTZ découvrit dans la profondeur d'une amygdale une zone nécrotique tout à fait comparable aux foyers nécrotiques du foie ; chez cette même malade, l'enduit œsophagien était constitué par un mycélium de champignons qui poussait ses prolongements jusque dans la sous-muqueuse. Autour des nécroses du tube digestif on ne trouve pas non plus de réactions.

La rate peut être hyperémiée avec nappe hémorragique systématisée au niveau des cordons de BILROTH. Les follicules sont normaux ou petits et les nécroses, parfois très nombreuses, s'étendent jusqu'aux sinus veineux d'assez gros calibre dont elles peuvent détruire les fibres élastiques. Leur aspect est homogène, il n'y a ni polynucléaires, ni prolifération de type leucémique, ni globules blancs phagocytés, mais la prolifération du tissu réticulo-endothélial est, comme dans la moelle, remarquable.

Le foie : la stéatose cellulaire est fréquente, surtout à la périphérie du lobule (AUBERTIN), les cellules de KUPFFER sont normales. Quand il y a des nécroses il semble, dit SCHULTZ, qu'elles aient un rapport avec le système vasculaire. Elles sont volontiers périportales et ne sont entourées d'aucune zone de réaction lymphocytaire ou conjonctive.

Dans les ganglions on n'a jamais trouvé de grandes modifications.

Syndromes Agranulocytaires

ASSOCIÉS

Nous avons déjà dit qu'en l'absence d'étiologie connue et devant la variété des faits cliniques observés, la seule classification possible des cas d'agranulocytose devait être fondée sur la formule hématologique. Nous avons étudié dans la première partie tous les cas où la leucopénie et la granulopénie étaient les seuls faits remarquables en même temps que la cause déterminante de tous les symptômes. Dans sa statistique, qui porte sur 86 cas publiés jusqu'en 1930, STOCKÉ a trouvé 61 % d'agranulocytoses pures et 39 % d'agranulocytoses associées à d'autres altérations de la moelle osseuse. Nous mêmes, sur 112 cas, n'en avons trouvé que 34 où le syndrome agranulocytaire n'était pas pur. Voilà qui justifie le développement que nous avons donné à la première partie de notre travail. D'ailleurs, maintenant encore nous allons retrouver les mêmes phénomènes cliniques et la même évolution tant il est vrai que le fait dominant sera toujours la chute considérable des polynucléaires.

Les numérations répétées ont déjà révélé dans quelques cas d'agranulocytose pure que les globules rouges et les plaquettes avaient tendance à diminuer comme si, vers la fin de l'évolution, le système érythro-poïétique était aussi frappé par un poison dont l'action se serait fait d'abord sentir

sur l'appareil granulo-poïétique. Cette gradation ne s'observe plus dans les observations dont nous allons faire état, mais on peut tout de même les classer suivant la multiplicité des troubles. Ce sont, d'un côté, les cas avec anémie ; d'un autre côté, ceux avec thrombopénie. A un degré plus marqué, la thrombopénie déterminera (?) l'entrée en scène d'un syndrome hémorragique. Enfin, tous les éléments médullaires pourront être atteints à la fois, c'est le syndrome agranulocytaire le plus complexe, la pan-myélophtisie ou agranulocytose avec anémie et syndromes hémorragique dont l'aleucie de FRANK n'est qu'une variété.

Agranulocytose et anémie. — SCHULTZ, dans sa première publication, admettait bien qu'il y eut une anémie légère. Aussi avons-nous classé parmi les agranulocytoses pures des cas où les globules rouges étaient descendus à près de 3.000.000. La première malade de FRIEDEMANN n'en avait que 2.500.000, l'anémie est déjà plus marquée bien que l'observation soit rangée par son auteur parmi les plus typiques. Il est vrai qu'il n'y avait ni déformation des hématies, ni hématies nucléées. Ces déformations, anisocytose, poïkilocytose, sont mentionnées dans les observations de LIPINSKI ARTIMOWSKA, BANTZ et ZADEK, mais elles ne sont pas constantes et cela ne doit pas nous étonner si l'on songe qu'elles n'existent pas dans l'anémie aplastique dont le syndrome agranulocytaire se rapproche souvent. Les plaquettes sont en quantité normale ou à peine diminuées. Le taux de l'hémoglobine oscille entre 45 et 25 %.

Ces faits ne constituent, en somme, qu'une exagération légère d'un phénomène observé à un degré moindre dans l'agranulocytose pure. Par ailleurs, aucune différence, la formule blanche est la même.

A y bien regarder cependant la leucopénie et la granulopénie sont peut-être un petit peu moins prononcées ; dans les quatre cas que nous avons sous les yeux on trouve encore 2 à 3 % de polynucléaires, mais les faits cliniques sont les mêmes : début brutal chez des femmes d'âge moyen, angine nécrotique, phénomènes toxi-infectieux graves et ulcérations de la cuisse (FRIEDEMANN), au niveau de la symphyse pubienne (BANTZ et ZADEK). La mort survient rapidement. Toutefois l'enfant vu par LIPINSKI ARTIMOWSKA guérit en un mois. Enfin, l'étiologie est inconnue.

Les malades de BANTZ et ZADEK et de HIRSCH ont présenté avant de mourir un syndrome hémorragique, il y a déjà là trace d'une atteinte plus grave, d'une tendance à la panmyélophthisie. D'ailleurs, dans le cas de HIRSCH, le nombre des plaquettes n'est pas indiqué, mais les globules rouges sont tombés de 2.300.000 à 740.000. Il est intéressant de remarquer que dans ces cas, pourtant rapidement mortels, il y avait 4 % de myélocytes et cela nous éloigne encore du syndrome agranulocytaire pur. Dans combien de cas l'épreuve de l'adrénaline n'eût-elle pas été intéressante ! Nous plaçons encore dans ce groupe une observation de BUCK où l'anémie était intense et associée à la thrombopénie, surtout marquée à la fin de l'évolution, mais il n'y avait pas de syndrome hémorragique. Ce cas se rapproche de l'agranulocytose pure par l'ulcération anale qui semble avoir dominé la symptomatologie, mais il s'en éloigne par l'anémie profonde et la présence constante de quelques granulocytes et myélocytes dans le sang et la moelle.

Agranulocytose avec thrombopénie et syndrome hémorragique. — Nous voulons étudier ici une dizaine d'observations assez disparates à la vérité

et pour lesquelles des subdivisions seront nécessaires. L'idée de syndrome hémorragique éveille, en effet, l'idée immédiate de thrombopénie ; les expériences de CHEVREL et ROGER, SACERDOTTI, WATABIKI avec du sérum de lapin préparé antiplaquettes ont prouvé l'influence qu'avait la disparition des thrombocytes sur l'apparition des phénomènes hémorragiques. Ces expériences constituent, en effet, un argument ; mais un autre argument sur l'inutilité des plaquettes en cette matière est fourni par ce fait que la thrombopénie n'est pas nécessairement suivie des phénomènes hémorragiques et que ceux-ci, réciproquement, ne sont pas non plus toujours associés à une thrombopénie. On a alors tourné la difficulté en rapportant la cause des états hémorragiques sinon toujours à une thrombopénie, du moins à une altération qualitative des plaquettes : la thrombasthénie, terme de GLANZMANN repris par PAGNEZ et LE SOURD. Ce préambule explique la dénomination générale sous laquelle nous plaçons les observations dont nous parlons, qui sont des agranulocytoses avec thrombopénie ou avec syndrome hémorragique et, parmi ces dernières, il en est où la thrombopénie est simplement hypothétique, les auteurs ne donnant à ce sujet aucune indication. Nous avons trouvé trois observations où la thrombopénie existe seule, ce sont celles de PFAB, LEUCHTENBERGER, DOOD WILKINSON. L'agranulocytose était, dans ces cas, typique par son début, son évolution, sa formule leucocytaire. Notons, cependant, que PFAB a compté 6 % de polynucléaires éosinophiles, sans aucun polynucléaire neutrophile. Les G. R. sont en nombre normal, mais il n'y a que 8.000 plaquettes dans le cas de LEUCHTENBERGER ; elles sont totalement absentes dans celui de PFAB et on peut avec AUBERTIN se demander si la mort, survenue au bout de quatre

jours, n'a pas été trop rapide pour permettre aux phénomènes hémorragiques d'intervenir.

Nous avons trouvé cinq fois l'association de l'agranulocytose et du syndrome hémorragique, mais dans quatre de ces observations le nombre des plaquettes n'est pas indiqué. Enfin, deux observations de KASTLIN et LEUCHTENBERGER mentionnent un syndrome hémorragique avec un nombre de plaquettes normal. Il n'y a pas d'anémie, la formule est agranulocytaire, le temps de saignement est à peu près normal dans le cas de RAILLET, augmenté ou non mentionné dans les autres. Les symptômes de l'agranulocytose sont ceux que nous avons étudiés : nécrose, état toxi-infectieux grave, mais le syndrome hémorragique s'y surajoute, d'ailleurs à des degrés divers ; ce sont simplement des éléments purpuriques sur le visage et les membres, ou bien des hématomes aux extrémités des membres ; là où l'on pique les malades il reste une ecchymose. Il est rare que le syndrome hémorragique soit très violent. Il l'est à un degré moindre que dans la forme dont nous parlerons tout à l'heure, mais il existe dès le début et s'aggrave jusqu'à la mort qui survient en moyenne au bout de cinq à six jours.

Une étude étiologique ne renseignera pas beaucoup plus que dans l'agranulocytose typique. Dans trois cas aucune cause ne peut être invoquée, dans deux cas les malades étaient en cours de traitement par l'arsénobenzol. Enfin, l'hémoculture a été positive ; trois fois LEUCHTENBERGER a trouvé un streptocoque hémolytique. Chez une deuxième malade, l'hémoculture stérile pendant une partie de l'évolution fut positive au colibacille la veille de la mort. Plus intéressant est le cas de RAILLET où le sang contenait du méningocoque C. ; le syndrome hémorragique apparu au cours de la convalescence d'un ictère

infectieux dominait la symptomatologie et le syndrome agranulocytaire ne fut guère marqué cliniquement que par une ulcération saignotante de la joue droite.

Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique. — Quand l'anémie, la thrombopénie et le syndrome hémorragique sont associés à l'agranulocytose, c'est généralement le syndrome hémorragique qui domine tout le tableau clinique. Le syndrome agranulocytaire détermine cependant le début brutal, l'état infectieux toujours grave et l'évolution rapidement mortelle. Presque tous les cas sont post-arsénobenzoliques. Ainsi, peu à peu, par des transitions lentes, nous nous éloignons de l'agranulocytose pure : il y a dans ces cas un peu de l'agranulocytose, un peu de l'anémie aplastique, un peu du purpura, la moelle est frappée dans tous ses éléments, c'est la panmyélophtisie et, de l'avis d'AUBERTIN, les faits décrits par FRANK, sous le nom d'aleucie hémorragique, doivent être rangés dans ces formes d'agranulocytoses associées à l'anémie et au syndrome hémorragique.

Nous voilà loin déjà de l'agranulocytose pure de SCHULTZ, car dans la plupart des observations que nous avons rangées sous l'appellation de syndrome agranulocytaire associé, celui-ci hématologiquement parlant et du point de vue des granulocytes mêmes, n'a plus la pureté qui le rendait si caractéristique dans toutes les observations qui ont fait l'objet de la plus grande partie de notre étude. C'est ainsi que le nombre des polynucléaires se maintient toujours à un minimum de 4 à 5 %, et il est fréquent de trouver des myéloblastes ou myélocytes soit sur les lames de sang, soit sur les frottis de moelle : il n'y a pas aplasie complète du système granulo-poïétique.

Formes frustes. — Il est quelques observations où cette aplasie n'est vraiment qu'ébauchée, ce sont des formes frustes du syndrome agranulocytaire pur, ou associé s'il y a en même temps anémie légère ou thrombopénie ou syndrome hémorragique. Ce qualificatif de fruste ne s'applique qu'à la formule hématologique et ne préjuge en rien de l'évolution qui peut être mortelle. La malade de LEUCHTENBERGER avec 800 leucocytes avait encore 28 % de polynucléaires, il y avait bien un syndrome infectieux, mais les autres symptômes n'étaient qu'ébauchés et cependant la malade mourut en dix jours.

La malade de BALTZER avait 3.000 G. B. et 22 % de poly. sans autre association : elle mourut également en huit jours. Par contre, dans le cas de MOORE et FOLEY, il n'y avait que 10 % de polynucléaires et l'évolution se fit vers la guérison. Les autres observations concernent des agranulocytoses frustes et associées qui ont guéri dans un temps variant de deux à six semaines. KRUMBHAAR a vu, à côté de 0,5 % seulement de polynucléaires, 34 % de myélocytes ; MOUQUIN, FLEURY, 12 % de poly. neutrophiles et 11 % d'éosinophiles.

Toutes ces formes frustes, sauf celles de LEUCHTENBERGER, ont une origine toxique : les malades étaient des syphilitiques en cours de traitement. Sans doute, ces formes frustes seraient-elles plus fréquemment découvertes si l'on faisait une numération globulaire toutes les fois qu'au cours d'un traitement antisyphilitique on voit apparaître une angine ou un simple érythème : PERRIN conseille vivement de multiplier ces examens hématologiques et, si on constate une diminution des polynucléaires avec phénomènes angineux, il faut interrompre le traitement, même si le malade a reçu de nombreuses séries antérieures sans éprouver jamais aucun trou-

ble, un syndrome agranulocytaire grave pouvant se déclencher à n'importe quel moment.

Les associations du syndrome agranulocytaire et des syndromes anémique ou hémorragique nous ont montré les formes de transition qui existent, d'une part, entre l'agranulocytose de SCHULTZ et, d'autre part, les syndromes médullaires déjà connus de la pathologie sanguine.

On a cité des cas d'agranulocytose associés à des états lymphadéniques.

Agranulocytose associée à des troubles lymphadéniques. — C'est tout d'abord le cas de JAFFE (cité par AUBERTIN) ; sa malade subit une première atteinte d'agranulocytose qui guérit après un abcès anal ; elle récidiva deux mois plus tard et mourut. L'agranulocytose était en tous points typique ; à l'autopsie la moelle était bien agranulocytaire, mais il y avait aussi des lésions granulomateuses. L'agranulocytose était donc associée à la lymphogranulomatose.

Nous rappellerons que, dans nombre de cas d'agranulocytoses associées, la présence de myélocytes indiquait une réaction médullaire, une aplasie incomplète. Cette réaction peut être intense et porter sur des éléments que l'on peut considérer comme des cellules primordiales, ce sont celles de la leucémie aiguë.

Une jeune fille de STOCKÉ mourut en quatre jours sans avoir eu un seul polynucléaire, mais il y avait 40.000 G. B., tous éléments à un noyau. La symptomatologie tenait autant de l'agranulocytose que de la leucémie aiguë. Deux autres cas de SCHÆFER et de PAROULEK se sont également terminés par une leucémie aiguë, mais il y avait eu un mois auparavant un premier stade d'agranulocytose typique.

Nous avons voulu montrer, par l'étude des syndromes agranulocytaires associés, comment l'agranulocytose typique de SCHULTZ pouvait, de transition en transition, arriver à se fondre dans les autres grands syndromes de la pathologie sanguine, syndrome anémique, hémorragique, voire leucémique. Mais à toutes ces formes complexes elle communique une certaine allure à laquelle on reconnaît la granulopénie plus marquée que dans n'importe quelle autre affection. Au point de vue étiologique c'est la même obscurité que dans l'agranulocytose pure, mais la lumière se fait un peu quand on arrive à l'agranulocytose associée à des phénomènes hémorragiques. Dans ces cas le rôle des arsénobenzols devient prépondérant.

La pathogénie tient à la fois de celle de l'agranulocytose et de celle des états hémorragiques, c'est-à-dire qu'elle est en tout cas obscure.

En associant au syndrome agranulocytair pur des syndromes anémiques ou hémorragiques, nous nous retrouvons en pleine pathologie sanguine au milieu des anémies aplastiques, des purpuras, des leucémies. L'agranulocytose de SCHULTZ nous en avait bien éloignés.

Il nous faut maintenant envisager le point de vue pratique du médecin qui se trouve en face d'un tel syndrome agranulocytair ; il devra poser un diagnostic, porter un pronostic et établir un traitement et si nous avons réservé pour la fin ces trois chapitres c'est qu'il est, en somme, peu important de chercher au lit d'un malade, qui n'a plus de polynucléaires dans son sang, si l'on se trouve en face d'une agranulocytose qui correspond ou non à la conception de SCHULTZ.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Un syndrome agranulocytaire, même pur et à fortiori associé, peut se présenter comme nous l'avons dit au cours de ce travail sous les aspects les plus divers. Aussi, pour reconnaître l'agranulocytose dans une angine, une ulcération anale avec fièvre élevée, des bulles cutanées ou bien des symptômes abdominaux, il faut d'abord connaître l'agranulocytose et y penser ensuite.

Y pensant, le médecin fera des recherches hémalogiques s'il le peut et découvrira la cause profonde du mal. Aussi le problème se résume-t-il en cette alternative : le médecin peut ou ne peut pas pratiquer la numération globulaire. Le médecin isolé de tout devra poser un diagnostic sur les seules données cliniques et ce sera bien difficile.

Il n'y a pas de phénomènes hémorragiques, le malade ne paraît pas anémié et il a été pris subitement de maux de gorge.

Si l'angine est ulcéreuse, on pense à une angine de VINCENT. Dans celle-ci le syndrome infectieux est généralement moins grave, il y a toujours un ou plusieurs ganglions qu'on trouve plus rarement dans l'angine agranulocytaire ; enfin, les lésions bucco-pharyngo-laryngées sont beaucoup moins généralisées. Le diagnostic posé au début est fréquemment celui d'angine diphtérique, mais il est rare que dans la diphtérie la fièvre soit d'emblée aussi élevée que dans l'agranulocytose.

SCHULTZ, en 1929, a établi le diagnostic différentiel avec l'angine streptococcique ; elle frappe des sujets jeunes qui, dans 40 % des cas, ont moins de 30 ans ; enfin, elle est contagieuse et évolue facilement vers la pyohémie par le mécanisme de l'embolie septique.

L'angine nécrotique de la granulie n'est qu'un symptôme au milieu de nombreux autres différents. Enfin, l'angine à monocytes est moins nécosante et l'état infectieux est moins grave. Il faudrait encore envisager, dans les cas d'induration profonde du plancher de la bouche, la possibilité d'une angine de LUDWIG. Ce diagnostic a été soupçonné dans quelques cas, mais une formule leucocytaire vint toujours éclairer le médecin et le chirurgien. Nous pensons que dans un cas semblable le médecin devra faire un examen complet du malade et, si rien de patent n'impose le diagnostic d'agranulocytose, il ne devra pas s'embarrasser d'un doute et son devoir sera d'intervenir chirurgicalement.

Il faudrait citer encore toutes les angines ulcéreuses des intoxications saturnine ou mercurielle : c'est le syndrome infectieux qui éclairera le diagnostic en même temps que l'interrogatoire renseignera sur les antécédents. Ce tableau toxi-infectieux peut, d'ailleurs, s'imposer au premier plan du tableau clinique et l'angine être légère ou absente. Le diagnostic de toutes les maladies infectieuses se pose alors ; le cas est, malgré tout, rare ; la malade de SCHULTZ semblait atteinte d'une typhoïde, mais l'évolution de la fièvre éberthienne n'est pas la même, les taches rosées, la rate percutable ou palpable, les gargouillements de la fosse iliaque droite sont sans doute des éléments inconstants, mais dont chacun a sa valeur quand on le prend au milieu d'un ensemble de symptômes. S'il est relativement facile

de distinguer cliniquement l'agranulocytose des autres infections que nous venons d'envisager, il en est d'autres avec lesquelles un diagnostic différentiel est extrêmement délicat, surtout si le malade offre des signes légers d'anémie ou quelques tendances hémorragiques. La leucémie aiguë débute aussi par une angine ulcéro-nécrotique, mais celle-ci est moins marquée que dans l'agranulocytose, elle est surtout plus hémorragique ; l'adénopathie peut être discrète mais elle est généralisée.

L'anémie aplastique a une évolution plus chronique, les lésions nécrotiques sont moins intenses, elle n'a pas l'allure hautement infectieuse de l'agranulocytose, même dans les cas dits anémie aplastique fébrile ; mais, si le malade saigne constamment, si son angine est passagère, si son teint et ses muqueuses ont la pâleur de la grande anémie, comment dire qu'il s'agit d'une anémie aplastique hémorragique, d'un syndrome hémorragique grave ou d'une agranulocytose associée ? Ce sont là des subtilités théoriques dont ne se soucient ni le malade, ni le médecin, puisque la thérapeutique est en tout cas à peu près la même, toujours aussi décevante.

Nous pensons donc qu'il faut examiner le malade complètement et, en cas d'agranulocytose pure, le diagnostic pourra être posé en l'absence de toute formule leucocytaire si l'on se trouve en présence d'un syndrome infectieux grave avec lésions nécrotiques sur des muqueuses diverses. (Voir obs. BOCK et WIEDE : grippe et agranulocytose.)

Mais, s'il est possible d'avoir une numération globulaire et un équilibre leucocytaire, il n'y a pas à faire de diagnostic différentiel. Quand sur une lame de sang les G. R. sont normaux en quantité et en qualité, quand on trouve un nombre restreint de G. B. et qu'on est obligé de chercher longtemps pour

trouver un polynucléaire, on se trouve par définition devant un syndrome agranulocytaire.

Il y a pourtant des affections qui s'accompagnent d'un état agranulocytaire à vrai dire peu marqué, ce sont d'abord la pneumonie lobaire, puis la fièvre typhoïde et la granulie qui, dans leur forme les plus graves, déterminent une leucopénie progressive, mais il n'y a ni lymphopénie, ni granulopénie, les taux relatifs des diverses cellules sont conservés et une injection d'adrénaline fait apparaître dans le sang circulant aussi bien des polynucléaires que des lymphocytes.

Cette injection d'adrénaline devrait être systématiquement pratiquée, on peut d'ailleurs lui supposer une action excito-poïétique et, en tout cas, elle met en évidence la déficience de la moelle osseuse qui ne répond pas à son appel. Cette épreuve est capitale et, si l'on peut par surcroît pratiquer une biopsie par ponction de la moelle sternale, le diagnostic s'impose.

PRONOSTIC

Nous ne nous étendrons pas sur ce chapitre sous peine de nous exposer à d'inutiles redites. Mais, à la fin de cette étude, après avoir envisagé les diverses formes cliniques du syndrome agranulocytaire et ses associations possibles, il nous paraît que l'on peut tirer certaines conclusions quant au pronostic.

On porte toujours un pronostic très sévère en posant le diagnostic de syndrome agranulocytaire pur ou associé. On ne peut en tous cas tirer aucune conclusion d'une formule leucocytaire qui paraîtrait un peu s'améliorer. Cependant, JEDLICKA, puis MOUQUIN et FLEURY considèrent comme d'un bon pronostic la présence d'éosinophiles que l'on peut observer jusqu'à des taux de 11 %.

L'ulcération anale, quand elle évolue vers l'abcédation, est évidemment un bon indice puisque le pus atteste la présence de polynucléaires et nous avons vu combien il y avait de malades qui guérissaient ainsi.

Enfin, un syndrome agranulocytaire associé, ayant pour origine une intoxication arséno-benzolique, comporte un pronostic moins sûrement fatal que l'agranulocytose pure. Encore faut-il, en ce cas, tenir compte du taux des polynucléaires et s'il est aussi bas que dans les cas les plus typiques d'agranulocytose, le pronostic est tout aussi mauvais. On pourra à coup sûr pronostiquer la mort si l'hémo-

culture est positive, car dans ce cas la septicémie tuerait le malade si l'agranulocytose primitive l'épargnait. (Le malade de LEUCHTENBERGER, qui fit une agranulocytose au cours d'un traitement antisypilitique, guérit pourtant malgré l'hémoculture positive.)

L'apparition de phénomènes pulmonaires ou abdominaux comporte également un pronostic fâcheux.

Mais, même si le malade guérit, il faut se souvenir qu'il est sans doute un prédisposé : la récurrence est toujours possible.

TRAITEMENT

La grande mortalité dans tous les cas d'agranulocytose suffit, dit LEUCHTENBERGER, à montrer le peu qu'il faut attendre de la thérapeutique. Il y a dans l'agranulocytose des symptômes très variables, un seul est commun à tous les cas : c'est la granulopénie. Il est légitime d'envisager un traitement symptomatique et un traitement étiologique.

Le traitement symptomatique lui-même s'attaque aux symptômes cliniques, angine, ulcération nécrotique et il est alors évidemment illusoire ; ou bien à la granulopénie.

Pour exciter la moelle osseuse on a essayé toute sorte de procédés.

1° Les irradiations du squelette. FRIEDEMANN, en 1927, irradia les membres inférieurs dans trois cas d'agranulocytose foudroyants et observa une amélioration passagère de la formule leucocytaire où seraient apparus des éléments myéloïdes immatures. Une irradiation suffit quelquefois. Deux ou trois peuvent être nécessaires avant qu'on ait un résultat, encore celui-ci n'est-il qu'hypothétique, tant sont nombreux les cas où des irradiations répétées et dirigées sur une grande partie du corps n'ont rien donné. Mais peut-être ignore-t-on la manière exacte dont il convient d'utiliser la radiothérapie. C'est pourquoi AUBERTIN et LÉVY préfèrent attendre de nouveaux cas pour juger de son efficacité qu'ils croient d'ailleurs réelle.

2° Il était normal que l'on s'ongêât à faire des transfusions ; ZIKOWSKI aurait ainsi obtenu une guérison. Des transfusions petites mais répétées sont, sans doute, plus efficaces que des transfusions massives.

L'origine peut être infectieuse de l'agranulocytose et en tout cas le tableau infectieux grave doivent inciter à utiliser la tryptaflavine. CHRISTOF a associé la tryptaflavine à l'omnadine et attribue à ces deux produits la guérison d'un malade.

3° Peut-être l'adrénaline viendra-t-elle apporter à la thérapeutique un sérieux appoint. BERCHTOLD, injectant de l'adrénaline à des chiens, fit apparaître dans les veines du tibia des formes jeunes de cellules rouges et blanches. ASKEY, GIBSON obtinrent des améliorations passagères de la formule leucocytaire dans des cas d'anémie aplastique.

4° Le lait, les abcès de fixation, comme agents exito-poïtiques, sont beaucoup plus discutés. LEUCHTENBERGER ne leur accorde aucune valeur. Par contre, les travaux de LANDAU et HELD ont fait ressortir que l'injection de lait est suivie d'une phase de leucopénie passagère, puis de leucocytose cinq heures plus tard environ. BENHAMOU préconise ces injections de lait associées à l'adrénaline qui éviterait la phase leucopénique.

Il est certain que c'est dans l'abcès de fixation qu'il faut chercher la thérapeutique future de l'agranulocytose. Mais, pour solliciter les centres granulo-poïétiques, peut-on faire confiance à l'essence de térébenthine par exemple ! *Non, il faut créer un foyer septique*, il faut suivre l'exemple que nous donne la nature. Il est, en effet, impossible de n'être pas frappé par le nombre d'agranulocytoses qui ont guéri en même temps qu'apparaissait une

suppuration en un point quelconque de l'organisme. Sur un total de quatorze guérisons définitives nous en avons trouvé quatre :

LEUCHTENBERGER : abcès de l'anus.

GUTHLEIN : abcès de l'anus.

SPENGLER : suppuration des ganglions cervicaux.

STOCKINGER : pleurésie purulente

et il faut y ajouter les cas de DESPUJOLS (suppuration péritonéale), ROBERTS et KRACKE (nombreux abcès) où il y eut, au point de vue hématologique, guérison ou amélioration.

D'après ces données, M. le professeur COSTANTINI pense que le meilleur moyen pour exciter la moelle consiste à créer une lésion suffisante pour déterminer une suppuration. On atteindra ce but en injectant sous la peau des microbes et non plus des substances chimiques quelconques. M. le professeur PINOY nous a suggéré l'idée d'employer un lipovaccin antityphoïdique et d'utiliser le culot qui se dépose au fond des tubes de manière à injecter une préparation microbienne très dense.

La peau de l'abdomen ou la région périanale pourraient être choisies pour la formation de l'abcès.

L'idéal serait, évidemment, de lutter contre la cause même de la déficience médullaire. Mais nous avons vu que dans quelques rares cas seulement on pouvait affirmer l'étiologie : ce sont les cas post-arséno-benzoliques. Il va sans dire que la suspension immédiate de l'emploi du toxique s'impose. Et l'on aura d'autant plus de chance d'avoir un bon résultat avec les moyens indiqués plus haut qu'on s'y sera pris plus vite.

Même on peut envisager dans cette catégorie de cas une prophylaxie de l'agranulocytose : il faut, au

cours d'un traitement antisypilitique, surveiller de temps en temps la formule leucocytaire et cesser le traitement dès que se manifeste une tendance à la leucopénie, quitte à le reprendre plus tard, quand le sang aura retrouvé son aspect cytologique normal. Il faudrait arriver ainsi à faire disparaître l'agranulocytose en tant qu'accident au cours d'un traitement antisypilitique. Les cas où le médecin se trouve réduit à l'impuissance parce qu'ignorant de l'étiologie seront encore malheureusement trop fréquents.

CONCLUSIONS

En apportant notre contribution à l'étude de ce nouveau syndrome, nous avons voulu réunir un nombre d'observations assez important pour que se trouve facilitée la tâche de ceux qu'intéressera l'agranulocytose. Nous avons essayé d'établir une bibliographie aussi complète que possible et nous serons heureux si ce travail peut épargner à d'autres les longues recherches que nous-mêmes avons dû entreprendre.

Nous voudrions aussi avoir réussi à convaincre de l'étendue du domaine qu'occupe l'agranulocytose. N'importe quel praticien, médecin, dentiste, chirurgien, oto-rhino-laryngologiste est susceptible de découvrir des cas nouveaux de ce syndrome relativement peu connu encore. Actuellement les points suivants sont à retenir :

1° L'agranulocytose se déclare à tout âge, plus souvent chez la femme que chez l'homme.

2° Elle est caractérisée :

a) par un syndrome toxi-infectieux grave.

b) par des ulcérations nécrotiques dont le siège de prédilection est la zone bucco-pharyngo-laryngée, mais qui peuvent se développer encore partout où il y a des microbes. Les nécroses de la peau, notamment, ne sont pas rares.

3° Il n'y a pas de polynucléaires dans le sang de ces malades, l'adrénaline n'en fait pas apparaître :

les souches sont mortes. Toutes les autres cellules blanches attestent l'existence de phénomènes cyto-lytiques.

Si la granulopénie s'accompagne d'une diminution des G. R. ou des plaquettes, le syndrome agranulocytaire n'est plus pur mais associé.

4° L'évolution est mortelle, rapidement ou au bout d'un temps assez long pendant lequel il peut y avoir des améliorations cliniques et hématologiques. La guérison est rare.

5° Les formes cliniques sont très diverses : l'angine n'est pas toujours le symptôme le plus frappant et il faut toujours penser à l'agranulocytose devant un état toxi-infectieux auquel on ne trouve pas une cause précise, ou qui suit une évolution grave. Il y a des formes chroniques et des formes récidivantes.

6° La variété de ces formes cliniques traduit la diversité des lésions anatomo-pathologiques. Sur tous les organes il peut y avoir des ulcérations nécrotiques, au niveau de ces ulcérations on ne trouve pas de polynucléaires. Dans la moelle l'érythropoïèse est normale, mais il n'y a ni myéloblastes, ni myélocytes, ni polynucléaires.

7° C'est que le système granulo-poïétique de la moelle a été frappé sans doute par des poisons d'origine bactérienne ou toxique. Au point de vue bactérien, l'hypothèse d'un virus spécifique ne paraît pas actuellement soutenable. Les microbes qui circulent dans le sang sont, pensons-nous, d'invasion secondaire. Le rôle des agents toxiques est plus certain ; ce sont surtout les arséno-benzènes, puis l'arsenic, le bismuth, le radium.

Pour que soit réalisée cette atteinte exclusive du système granulo-poïétique, on admet une certaine prédisposition des sujets.

Le sang peut rester longtemps avec un taux de polynucléaires très faible avant que l'agranulocytose se manifeste par un état infectieux grave.

8° Les syndromes agranulocytaires associés à des syndromes anémiques ou hémorragiques ont, dans certains cas, tous les caractères de l'agranulocytose pure, mais on observe toutes les formes de transition entre celle-ci et les autres syndromes connus de la pathologie sanguine.

9° Le diagnostic différentiel est impossible quand on ne peut avoir une formule et un équilibre leucocytaire. Il devient évident dans le cas contraire.

10° De tous les traitements mis en œuvre jusqu'à maintenant, on ne peut conclure à l'efficacité certaine d'aucun. Peut-être la création d'un foyer septique par l'injection sous-cutanée d'une culture microbienne atténuée pourra-t-elle réveiller les souches de polynucléaires mieux que ne sauraient le faire des irradiations du squelette. En tout cas, il est possible d'envisager une prophylaxie de l'agranulocytose :

1° En surveillant attentivement la formule leucocytaire des malades en cours de traitement anti-syphilitique ;

2° En cherchant le taux des polynucléaires dans le sang d'un malade qui consulterait pour asthénie très marquée ; peut-être découvrirait-on dans cette catégorie de sujets des agranulocytoses comme il arrive qu'on y découvre des urémies latentes en recherchant le taux d'urée sanguine.

OBSERVATIONS



SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES PURS

FORMES MORTELLES

OBSERVATION N° 1

TURK. — Femme de 45 ans admise le 17 décembre 1926 pour état grave, température élevée. Antécédents nuls. Depuis un mois affaiblissement progressif. Le 1^{er} décembre frisson, céphalée, diarrhée et depuis trois jours sont apparues des taches rouges sur la peau de l'abdomen et des douleurs au flanc droit.

Examen. — Femme très amaigrie, signes de rachitisme, température à 39°6, prostration. Sur l'abdomen, nombreuses taches rouge vif, centrées par taches purpuriques ou par des vésicules pleines de sang. Il y a les mêmes éléments sur le dos. Ces taches ont l'aspect d'embolies septicémiques.

La moitié gauche de la lèvre supérieure est tuméfiée et sur la lèvre inférieure, à droite, ulcération irrégulière recouverte d'enduits adhérents. Deux petits ulcères analogues sur la pointe de la langue ; les gencives sont rouges, tuméfiées ; au niveau des incisives médianes inférieures, zone blanche nécrotique ; le voile, les piliers et les amygdales sont tuméfiés, très rouges, ganglions du cou un peu gros mais non douloureux. Il y a aussi quelques ganglions dans les aisselles, à l'aîne. Le sternum, les côtes et le tibia sont légèrement douloureux à la pression. Quelques râles à la base du poumon droit ; au cœur, souffle systolique de la pointe. Dans les urines, diazo-réaction négative.

Diagnostic clinique : septicémie avec endocardite mitrale récente.

Sang : Hémoglobine, 92 % ; G. R. 5.245.000, légèrement irréguliers de forme ; G. B. 940.

Lympho : 93,5 %.

Grands monos : 4,4 %.

Plasmazellen : 1,5.

Grands monos atypiques : 0,6.

Nombreux débris cellulaires.

Plaquettes un peu augmentées.

Le 19 décembre : température 40°, aggravation de l'état général, l'éruption s'étend, rate un peu grosse. Le lendemain la malade est très prostrée, elle meurt en pleine défaillance cardiaque, vingt jours après le début de sa maladie.

Dans les vésicules abdominales on a trouvé du staphylocoque doré pur, l'hémoculture est stérile, un examen de sang la veille de la mort a donné : 1.950 G. B. avec 0,28 % de polynucléaires.

Autopsie. — Septicémie, endocardite mitrale récente greffée sur lésions préexistantes. Le sang du cœur donne des staphylocoques dorés. Dans le lobe inférieur du poumon droit, foyer embolique avec infiltration inflammatoire, rate augmentée de volume, ganglions augmentés, thymus petit et gras, la moelle osseuse est grasse (fémur, tibia humérus), la moelle sternale est rouge ; aucun signe de fièvre typhoïde. Donc rien en faveur de lymphomatose. Microscopiquement, pas de lymphomatose des organes, hématopoïétiques, ganglions et rate normaux, moelle rouge normale, moelle grasseuse pauvre en cellules, très pauvre en leucocytes. Erythro-poïèse normale ; il n'y a que des lymphos et des plasmazellen, à peine un polynucléaire ; cependant, pas d'infiltration, pas d'hyperplasie des lymphocytes et des plasmazellen, très rares éosinophiles, pas de basophiles.

OBSERVATION N° 2

SCHULTZ, in ROCH et MOZER. — Femme de 38 ans, début brusque en pleine santé, frissons, fièvre, abattement, douleurs dans le dos.

Au bout de quatre jours, mal de gorge localisé aux amygdales avec violentes douleurs dentaires dont on ne trouve pas la cause. Une semaine après le début de son affection, la malade entre à l'hôpital.

Température, 38°4. Douleurs buccales peu vives, pharynx rouge ; amygdales tuméfiées. Sur une amygdale, au fond d'une crypte, il y a un dépôt blanc jaunâtre ne contenant

pas de bacilles de LOEFFLER. Le lendemain, apparaît une ulcération sous la langue qui est tuméfiée, dépôt fibrineux sur les gencives, haleine fétide.

Etat général très affecté ; pas d'amaigrissement local, pas d'exanthème, pas d'ictère, pas d'ecchymoses, pas de tuméfaction ganglionnaire.

Examen de sang : G. R. normaux ; hémoglobine normale.

G. B. 700 ; poly : 12 % ; lympho : 64 % ; mono : 2 %.

Nombre de plaquettes : normal.

Temps de coagulation : normal.

Temps de saignement : normal.

Hémoculture, négative ; Wass. négatif ; frottis des régions ulcérées : cocci, bactéries en grand nombre ; pas de polynucléaires.

Les jours suivants, les foyers ulcérés s'aggravent et prennent un aspect nécrotique. Apparition d'une ulcération vaginale. Après une semaine d'hôpital la malade meurt de broncho-pneumonie.

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques ; broncho-pneumonie.

Moelle osseuse pauvre en cellules, aucun élément granuleux, ni leucocytes, ni myélocytes.

OBSERVATION N° 3

FRIEDEMANN. — Femme de 63 ans. Début brusque, il y a deux jours, par température 40°, angine, vomissements et quelques selles diarrhéiques.

Examen. — Femme bien constituée. Revêtements gris sur les amygdales. A la vulve, un ulcère plat sans réaction. Température, 40°.

Tableau du sang :

G. R. normaux.

G. B. 400 (rien que des lympho).

Aggravation de l'état général ; selles diarrhéiques. Mort le quatrième jour de la maladie.

La veille de la mort une hémoculture est positive au pyocyanique.

Autopsie. — Amygdalite, laryngite, trachéites nécrotiques ; bacille pyocyanique dans le sang du cœur, du foie et de la rate.

OBSERVATION N° 4

FRIEDEMANN. — Femme de 22 ans. En 1923, symptômes cutanés syphilitiques. Traitement combiné. Angines fréquentes. Depuis plusieurs semaines, maux de gorge avec fièvre légère, mais depuis quatre jours frissons et vomissements.

Examen. — La malade est extrêmement fatiguée. Revêtement gris blanc sur les amygdales et les piliers du voile du palais. Ulcération profonde de l'amygdale gauche. Foie perceptible à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Rate normale. Les examens de laboratoire, recherche du LÖEFFLER (Wass. hémoculture) sont négatifs.

Tableau du sang :

G. R. 4.700.000 Hémoglobine : 65 %.

Plaquettes : 300.000.

G. B. 700 Lympho : 96 %.

Poly : 2 %.

Monocytes : 2 %.

Temps de coagulation : 14 minutes.

L'état général s'améliore, mais la malade présente de la dyspnée. Signes nets de pleurésie à droite vérifiée par la ponction qui retire un exsudat jaunâtre, clair et stérile. Les phénomènes pulmonaires s'aggravent, compliqués encore de bronchite double, et la malade meurt dix-sept jours après le début de la maladie avec un taux normal de polynucléaires.

G. B. 1.400.

Poly, 70 %.

Lympho, 30 %.

OBSERVATION N° 5

FRIEDEMANN. — Femme de 57 ans. Rhumatisme articulaire depuis 20 ans. Début progressif depuis trois semaines, état misérable et forte fièvre.

Examen. — Femme très chétive. Peau et muqueuse pâles. Conjonctives subictériques. Revêtement gris blanc sur le voile du palais. Pharynx et amygdales libres. Bruits systoliques de

la pointe. Pouls petit. Foie et rate un peu gros. Léger œdème de la vulve. Ulcération à l'anus. Température, 40°.

Tableau du sang :

G. B. 5.300 Lympho : 82 %.

Poly : 12 %.

Monocytes : 6 %.

Aggravation de l'état général. Douleurs dans la région iléocœcale.

G. B. 4.900 Lympho : 86 %.

Monocytes : 14 %.

Poly : 6 %, puis 0.

Mort quatre jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Dans l'intestin, au niveau de la valvule de BAUHIN, ulcération mal délimitée. Moelle osseuse d'aspect normal.

OBSERVATION N° 6

Miss LOVETT, in AUBERTIN. — Femme de 47 ans, début brusque par fièvre, frissons, mal de gorge, amygdalite nécrotique. Ictère progressif. Extension des lésions bucco-pharyngées. Mort le douzième jour.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 80 %.

G. R. 4.000.000.

G. B. 850, 1.350.

Poly.: moins de 5 %.

Autopsie. — Processus ulcéro-gangreneux de la base de la langue, des amygdales et des tissus péri-amygdaliens, de l'orifice du larynx, des gencives, du col utérin, de la muqueuse vaginale, de la vulve et de l'anus. Vésicule biliaire contenant trois calculs. Moelle fémorale jaune à la diaphyse, rouge à l'épiphyse. Moelle costale et moelle sternale rouges.

Histologiquement : lésions ulcéro-nécrotiques pharyngées profondes avec nombreux amas microbiens, pas d'amas cellulaires réactionnaires, pas de polynucléaires. Foie congestionné, dégénérescence parenchymateuse légère. Moelle fémorale : érythropoïèse normale, mégacaryocytes en nombre normal, absence de granulocytes.

OBSERVATION N° 7

LICHT et HARTMANN, *in* AUBERTIN. — Femme de 40 ans. Début progressif avec fièvre, frissons, dysphagie. Tuméfaction de toute la muqueuse bucco-pharyngée et du larynx avec enduits. Pas d'ictère, pas de purpura.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 80 %.

G. R. 4.800.000.

G. B. 300. On ne voit que des lympho.

Plaquettes : 150.000.

Temps de saignement et temps de coagulation normaux.

Signe du lacet négatif.

Mort le septième jour.

Autopsie. — Amygdalite, laryngite, pharyngite nécrotiques.

Histologiquement : moelle fémorale grasse, érythroïde normale, pas de granulocytes ; rate gorgée de sang, structure folliculaire effacée, pas de granulocytes ; lésions nécrotiques du pharynx ; infiltration de cellules rondes, pas de polynucléaires.

OBSERVATION N° 8

BANTZ, *in* AUBERTIN. — Garçon de 4 ans et demi. Début progressif. Fièvre, quelques pétéchies sur le thorax, amygdalite nécrotique.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 35 %.

G. R. 3.900.000.

G. B. 6.700, puis 2.300.

Lympho. : 93 %.

Granulocytes : 7 %.

Hémoculture stérile.

Aggravation, nécrose de l'amygdale, de la luette et du pilier postérieur. Mort trois semaines après les premiers symptômes.

OBSERVATION N° 9

BANTZ, *in* AUBERTIN. — Femme de 47 ans. Début progressif par état infectieux, polyarthrite, amygdalite, signes d'endocardite et de myocardite.

Tableau du sang :

Hémoglobine, 70 %.

G. R. 3.900.000.

G. B. 6.000 ; poly. : 64 % ; œsino. : 5 % ; lympho. : 31 %.

G. B. 1.300 ; poly. : 2 % ; lympho. : 98 %.

Hémoculture négative.

Mort au bout d'un mois.

Autopsie. — Angine et pharyngite nécrotiques, endocardite verruqueuse, péricardite.

OBSERVATION N° 10

EHRMANN et PREUSS, *in* AUBERTIN. — Homme de 44 ans. Début progressif par ictère et gengivite. Au début sang normal. Puis diminution de l'ictère, mais fièvre élevée stomatite et amygdalite. Hémoculture négative.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 86 %.

G. R. 4.548.000.

G. B. 2.900 6.000.

Polynucléaires : 1,8 % 52 %.

Lymphocytes : 92 %.

Monocytes : 5,6 %.

Poly. basophiles : 0,2 %.

Il n'y a pas eu de poussée de cellules embryonnaires.

Guérison.

Quatre semaines plus tard, nouvelle angine, mais sans nécrose et sans modification de la formule sanguine.

OBSERVATION N° 11

ELKELES, *in* AUBERTIN. — Femme de quarante ans. Cinq jours après un abcès dentaire début brutal par fièvre et douleurs violentes au niveau de la gorge. Haleine fétide et, sur les amygdales, enduit qui s'étend aux parties voisines. Température à 40° ; état général très grave. Sur les téguments nombreuses vésicules lenticulaires entourées d'un halo rouge. Hémoculture : streptocoque hémolytique. Ensemencement des vésicules cutanées, streptocoque hémolytique.

Tableau du sang : On ne voit sur les frottis que quelques rares lymphocytes.

L'observation n° 10 devrait figurer à la page 147 sous le n° 51.

Mort le quatrième jour.

Autopsie. — Nécrose des amygdales et des tissus péri-amygdaliens, splénite aiguë ; dans la moelle osseuse il n'y a que des cellules graisseuses.

OBSERVATION N° 12

Elsa PÉTRI. — Femme de 43 ans, hystérectomie il y a trois mois pour hémorragies fréquentes. Depuis ce moment tous les soirs température à 38°. Début, il y a douze jours, par fièvre élevée et mal de gorge et depuis trois ou quatre jours, somnolence.

Examen. — Femme grande et corpulente. Subictère, pas de purpura. Haleine très fétide. Sur les deux amygdales, enduit jaune sale, ainsi que sur la muqueuse de la voûte palatine. Ganglion maxillaire droit un peu gros et douloureux. Foie et rate normaux. Température irrégulière.

Tableau du sang :

Hémoglobine normale.

G. R. 4.100.000.

G. B. 1.200.

Lympho. plus ou moins altérés : 91 %.

Grand mono. : 9 %.

Le lendemain, le subictère est plus net et le soir du dix-huitième jour : exitus.

Autopsie. — Lésions nécrotiques de la bouche, du pharynx et de l'œsophage. Nécroses circonscrites de l'estomac et du duodénum. Ulcérations sur l'iléon et le colon. Congestion pulmonaire. Myocardite.

OBSERVATION N° 13

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Femme de 42 ans. Il y a six ans angine avec forte fièvre, début brusque, il y a deux jours, avec fièvre et douleurs à la gorge.

Examen. — Herpès à l'angle droit de la bouche, gengivite, arrière-bouche rouge, sur l'amygdale gauche revêtement de teinte blanc porcelaine. Rate normale. Température : 40°6.

Tableau du sang :

G. R. 5.700.000. Nombre de plaquettes normal.

G. B. 1.300-2.030.

Lympho. : 73 %.
Monocytes : 18 %.
Poly. éosino : 0.
Poly. neutro : 0.

Hémoculture stérile. Pas de bacilles de LÆFFLER dans les raclages de l'arrière-bouche, Wass. négatif. Par la suite, développement des nécroses à la paroi postérieure de l'arrière-bouche, subictère de la peau et des sclérotiques. Aggravation croissante de l'état général. Mort le sixième jour.

Autopsie. — Lésion ulcéro-nécrotique atteignant aussi l'épiglotte. Bronchite grave. Foyer broncho-pneumonique aux deux poumons, surtout à droite, lésions de lymphadénite aiguë dans des ganglions sous-maxillaires.

OBSERVATION N° 14

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Femme de 31 ans. Début brusque, il y a cinq jours, par frissons, nausées, dysphagie, puis larmoiement.

Examen. — Haleine très fétide, amygdale gauche nécrotique avec revêtement gris vert, sur la paroi postérieure du pharynx petites hémorragies isolées punctiformes. Rate et foie normaux. Température : 40. Œil gauche : fort œdème des paupières, conjonctivite. A l'œil droit : rougeur légère et gonflement de la paupière supérieure.

Tableau du sang :

G. R. 4.300.000.
Hémoglobine : 80 %.
G. B. 500.
Poly. : 0 %.
Lympho. : 88 %.
Monocytes : 12 %.

Par la suite, conjonctivite nécrasante à gauche. Transformation de toute l'amygdale gauche en une nécrose visqueuse. A l'entrée du vagin deux nécroses superficielles de la grandeur d'une lentille. Ictère intense. Hémoculture : bactérium coli. Mort le septième jour.

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques et fort œdème inflammatoire de toute la région bucco-pharyngo-laryngée, des plis aryépiglottiques et de toute la moitié supérieure du larynx. Grave conjonctivite nécrasante à gauche.

Sur la petite courbure de l'estomac, deux ulcères plats, nombreux petits ulcères sur les muqueuses de l'intestin grêle et du gros intestin, surtout dans la région iléo-cœcale. Ulcère de la muqueuse vaginale. Moelle du fémur droit de teinte gris rouge.

Dans le sang du cœur, de la rate et de la moelle, bactérium coli. La réaction des oxydases est partout négative.

OBSERVATION N° 15

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Femme de 54 ans. Il y a quatre semaines, amygdalite avec forte fièvre ; il y a dix jours, début brusque avec fièvre, angine, herpès à la narine gauche ; il y a deux jours, rougeur érysipélateoïde au coude droit. En même temps petits ulcères sur la langue. Ictère sans cesse croissant. L'état général est grave, fièvre 39°. Ictère net, cordon lymphangitique à la surface de flexion de l'avant-bras droit et au niveau du coude. A la partie antérieure de la langue quatre ulcérations nécrotiques de la grosseur d'une lentille. Les amygdales et la luette sont couverts de revêtements sales nécrotiques. A droite, ganglions sous maxillaires un peu gros. Foie et rate normaux.

Tableau du sang :

G. R. en nombre normal. Plaquettes : en nombre normal.
G. B. 730-670.

Poly. : 0.

Lympho. : 84 %.

Monocytes : 10 %.

Formes de transition : 6 %.

Hémoculture : quelques colonies de staphylocoques de signification douteuse. Wass. négatif.

Urine : bactérium coli.

Aggravation croissante de l'état général. Mort le treizième jour de la maladie.

Autopsie. — Lésions habituelles de la bouche et du pharynx. Ulcérations disséminées tout le long de l'œsophage et par taches sur le cardia. Sur toute la muqueuse de l'iléon et principalement au niveau des plaques de PEYER, nombreuses ulcérations. Il y en a aussi sur tout le cœcum et le colon ascendant.

Rate tuméfiée de fermeté moyenne. Pulpe normale. Moelle osseuse légèrement rougeâtre dans les deux tiers supérieurs

du fémur droit. Forte pigmentation et tuméfaction modérée des ganglions lymphatiques trachéens, cervicaux, trachéobronchiques et mésentériques.

OBSERVATION N° 16

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Homme de 30 ans. A été soigné pour tuberculose pulmonaire. Début par douleurs dans les membres avec température à 39°5, puis frissons et dysphagie intense. On pense à une fièvre typhoïde.

Examen. — Température : 40°9. Rougeur généralisée à toute la muqueuse bucco-pharyngo-laryngée avec petites vésicules de la grosseur d'une tête d'épingle sur la muqueuse palatine ; la base de la langue et les parois latérales du pharynx sont en partie recouvertes de revêtements confluents et de petits points blanchâtres.

Foie normal, rate un peu grosse.

Tableau du sang :

G. R. Hémoglobine plaquettes : normales.

G. B. 1.250-400.

Poly. : 0.

Lympho. : 68 %.

Monocytes : 28 %.

Formes de transition : 4 %.

Ictère broncho-pneumonie, fièvre, température 40°. Mort le douzième jour.

Ponction sternale pendant la vie, nombreux globules rouges. Abondance de mégacaryocytes. Erythroblastes en nombre normal. Cellules lymphoïdes de grandeurs diverses, dont les plus petites ressemblent à des lymphocytes. Pas de myélocytes ni de polynucléaires. Erythroblastes à tous les stades.

Autopsie. — Grave lésion nécrotique de tout le pharynx. Rhinite muco-hémorragique. Broncho-pneumonie hémorragique. Infarctus hémorragique de tout le lobe inférieur du poumon droit. Inflammation importante de la rate. Ulcère nécrotique au niveau de la portion inférieure de l'iléon. Quelques foyers aussi sur la muqueuse gastrique. Nombreuses hémorragies sur l'épicarde, l'endocarde, le bassinet et toute la muqueuse intestinale. Hypertrophie légère du ventricule droit.

OBSERVATION N° 17

SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Homme de 23 ans. Syphilis contractée en 1919. En 1922, traitement combiné par l'onguent mercuriel et le néo-salvarsan. Début brusque, il y a cinq jours, par angine, douleurs cervicales. On a pensé à une diphtérie et injecté du sérum. Mais un examen microscopique n'a pas montré le bacille de LÖFFLER. Etat général grave. Exanthème papuleux de la peau du dos et de la face postérieure des deux cuisses. Forte gengivite. Haleine fétide. Fausses membranes sur les deux amygdales et la luette. Rate et foie un peu gros.

Tableau du sang :

G. R. Plaquettes : en nombre normal.

G. B. 300.

Poly. neutro : 2 %.

Poly. éosino : 5 %.

Petit lympho : 38 %.

Moyen lympho : 15 %.

Monocytes : 17 %.

Plasmocytes : 7,5 %.

Lympho à noyaux en roue : 2,5 %.

Plaques réticulées : 12,5.

Wass. négatif.

Aggravation croissante de l'état général. Envahissement des nécroses. Température : 40°. Mort le neuvième jour.

Autopsie. — Lésions nécrotiques étendues jusqu'aux plis aryéno-épiglottiques et aux sinus piriformes. Tractus gastro-intestinal intact. Erythropoïèse d'intensité moyenne dans la moitié supérieure du fémur droit. Nombreux foyers de broncho-pneumonie hémorragiques au niveau des deux bases.

OBSERVATION N° 18

SCHAEFER. — Homme de 48 ans, gros buveur, soigné par SCHAEFER pour une hépatite subaiguë et fébrile avec ictère et glycosurie ; le foie était augmenté de volume et dur. L'examen du sang montrait :

G. B. 4.030.000 avec G. B. 10.100.

Poly. : 79,5 %.

Lympho. : 20,5 %.

Après sept semaines de traitement, le malade quittait l'hôpital en bon état : l'ictère, la glycosurie et l'état infectieux avaient disparu, mais le foie restait gros et l'examen du sang montrait :

Hémoglobine : 70 %.

G. B. 4.360.000 ; G. B. 6.700 avec :

Poly. : 45 %.

Lympho. : 47,5 %.

Mono. : 0,5 %.

Eosino. : 6 %.

Mastzellen : 1 %.

A quelque temps de là, le malade était pris brusquement de maux de gorge et de céphalée, la température montait progressivement, un ictère léger apparaissait et un syndrome agranulocytaire se constituait avec lésions ulcéreuses des muqueuses.

Tableau du sang :

G. B. 2.200.

Lympho. : 85 %.

Poly. neutro. : 0 %.

Poly. éosino. : 12 %.

Poly. baso. : 3 %.

Quatorze jours après le début de ce nouvel incident, par suite d'une aggravation progressive, le malade succombait dans le collapsus cardiaque.

L'autopsie montra, outre une cirrhose hépatique hypertrophique, des lésions habituelles de l'agranulocytose de SCHULTZ.

OBSERVATION N° 19

FEER, *in* AUBERTIN. — Femme de 69 ans. Début lent par polyarthrite et état infectieux fébrile. Exanthème morbilliforme ; ictère.

Tableau du sang :

G. R. 3.960.000.

Plaquettes très nombreuses.

Hémoglobine : 74 %.

G. B. 700.

Lympho. : 94,7 %.

Mono. : 5,3 %.

Mort en six semaines avec signes d'endocardite, hémoculture négative,

Autopsie. — Endocardite verruqueuse aortique, amygdalite, suffusions hémorragiques sur la muqueuse digestive, ulcération du rectum. Moelle osseuse très grasse et pâle.

OBSERVATION N° 20

KASTLIN. — Homme de 38 ans, soigné six mois auparavant pour albuminurie. Il y a une semaine, malaise progressif, faiblesse de l'état général, douleurs gingivales, prostration.

Examen. — Malade très prostré, haleine fétide, aspect gangréneux des gencives ; amygdales et pharynx indemnes. Ganglions cervicaux un peu gros, foie et rate palpables. Température : 101-104° F.

Tableau du sang :

G. R. 5.200.000. Hémoglobine : 82 %.

G. B. 1.200.

Poly. neutro. : 0 %.

Eosino. : 2 %.

Lympho. : 76 %.

Monocytes : 10 %.

Cellules de signification douteuse ou détruites : 12 %.

La réaction des oxydases est négative, le nombre des plaquettes normal. Sur les frottis, à partir des gencives, spirochètes non caractéristiques de l'angine de Vincent.

Hémoculture contaminée par du staphylocoque doré. Le deuxième jour de son hospitalisation, le malade entre dans le coma et meurt. 1.100 G. B.

Autopsie. — Pas d'éléments hémorragiques sur la peau. Péricardite fibrineuse, végétations granuleuses sur le bord libre de la valvule mitrale.

Hémorragies pétéchiales sur la muqueuse de l'estomac. Dans la rate, hyperplasie des cellules réticulo-endothéliales. Dans la moelle osseuse, peu de cellules : lymphoïdes, monocytes ; il n'y a ni myéloblastes, ni myélocytes, ni polynucléaires.

OBSERVATION N° 21

WEISZ, in AUBERTIN. — Enfant de 6 ans, otite moyenne paracentèse, mais infection secondaire de toute la muqueuse bucco-pharyngée avec enduit porcelainé et nécrotique, ulcé-

ration linguale, état grave, diarrhée, ictère et mort sept jours après l'hospitalisation.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 85 %.

G. R. 4.200.000.

G. B. 3.300 à l'entrée 1.480 avant la mort.

Poly. : 38 % 1 % »

Eosino. : 3 % 0 % »

OBSERVATION N° 22

ZIKOWSKI, in AUBERTIN. — Homme de 20 ans, début brusque, enduit grisâtre sur les amygdales, la luette ; adénopathie cervicale. Pas de purpura, signe du lacet négatif. Mauvais état général, aggravation rapide.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 75 %.

G. R. 4.500.000.

Plaquettes : 450.000.

G. B. 200, uniquement des lymphocytes.

Temps de saignement et temps de coagulation normaux. Hémoculture positive à deux reprises : streptocoque.

Des vésicules cutanées apparaissent dans lesquelles on trouve encore du streptocoque. Mort le onzième jour malgré radiothérapie, transfusions et sérum antistreptococcique.

Autopsie. — Moelle agranulocytaire, érythropoïèse normale.

OBSERVATION N° 23

AUBERTIN. — Homme de 59 ans. Début en pleine santé apparente par fièvre, frissons, violent mal de gorge, gêne respiratoire.

Examen. — Prostration marquée. Température à 40°6. Pouls à 150. Téguments subictériques ; visage et extrémités cyanotiques. Dyspnée. La langue est sèche, couverte d'un enduit noirâtre. La muqueuse buccale est pâle dans son ensemble. Voile du palais rouge et tuméfié ; au niveau du pilier antérieur droit, on voit une zone nécrotique verdâtre, sans ulcération. Pas de ganglions. Foie et rate normaux. Quelques râles sous-crépitaux aux deux bases pulmonaires,

pas d'œdème, pas de purpura, pas d'exanthème. Traces d'albumine et pigments biliaires dans les urines.

Aggravation de l'état général, le malade est cyanosé, asphyxie. Mort dans le coma le troisième jour de la maladie.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 70 %.

G. R. 4.680.000.

Val. glob. : 1,2 %.

G. B. 1.200	Poly. neutro. :	1 %	12	par mmc.
	Poly. éosino. :	0 %	0	»
	Poly. baso. :	0 %	0	»
Moyens mono. à proto. faibl.	baso. :	16 %	192	»
Moyens mono. à proto. pâle :		32 %	384	»
Grands mono. à proto. pâle :		11 %	132	»
Mononu à type de leucoblastes :		1 %	12	»
Lymphocytes :		14 %	168	»
Monocytes à grains azur :		25 %	300	»

Plaquettes en nombre normal. Nombreux débris cellulaires.

On ne voit aucun poly. en histolyse. Temps de saignement : une demi-minute. Signe du lacet négatif.
demi-minute. Signe du lacet négatif.

Hémoculture stérile. Staphylocoque blanc dans les lésions bucco-pharyngées.

Autopsie. — Foie un peu gras. Rate petite. Pas de lésion intestinale. Moelle costale très grasse. Avec zones alternativement rouges et jaunes.

Dans la moelle costale, histologiquement, le pourcentage des éléments cellulaires est le suivant :

Grands mono.....	18 %
Moyens mono.....	59 %
Cellules à protoplasma baso. et à noyaux contenant quelques nucléoles (leucoblastes).....	20 %
Mégacaryocytes	1 %
Mastzellen	0
Poly.	0
Myélocytes	0
Nombreuses hématies nucléées. Normoblastes.	
Réaction des oxydases partout négative.	

OBSERVATION N° 24

M^{me} POUZIN-MALEGUE. — Homme de 48 ans. Tuberculeux. Chancre syphilitique il y a quatre mois. Reçoit, en deux mois et demi, 6 gr. de rhodarsan. Six jours après la dernière injection angine avec fièvre élevée sans ulcération nécrotique. Température autour de 40°, puis apparition d'une petite ulcération sur l'amygdale gauche. Gencives décollées, ulcérées, il y a un petit ganglion cervical un peu tuméfié.

Tableau du sang :

G. R. 3.500.000.

G. B. 7.000.

Lympho. : 84 %.

Moyen mono. : 14 %.

Poly. : 2 %.

Mort dix jours après le début.

OBSERVATION N° 25

PÉRITZ, in SCHULTZ 1928. — Femme de 47 ans entre pour cholécystite : elle souffre de coliques hépatiques depuis des années. Début par fièvre, frissons, vomissements, subictère.

Examen. — Ventre souple, un peu douloureux au point de MURPHY. Température : 39°6 ; pouls : 40.

Huit jours plus tard, ulcère jaunâtre sur la langue, bouchons de mucosités dans les cryptes qui sont gonflées. Sur la vulve, ulcérations avec un enduit blanc jaunâtre et visqueux.

G. B. 3.600, puis 800 (rien que des lympho.).

Mort le lendemain du jour où sont apparues les ulcérations, c'est-à-dire neuf jours après le début brutal.

Autopsie. — Lésions buccales habituelles. Calculs dans la vésicule et quelques tout petits foyers de nécrose dans le parenchyme hépatique.

OBSERVATION N° 26

LINDSEY et BATTEN. — Femme de 50 ans, depuis huit ans asthme chronique avec crises aiguës de temps en temps. Toujours dyspnéique. N'a jamais montré qu'elle était particulièrement sujette aux infections. En août 1928, pharyngite aiguë avec fièvre. Pas de numération à ce moment-là.

A la fin d'octobre, douleurs névralgiques dans la tête. Le soir du 7 novembre elle tombe malade et se couche.

Examen. — Malade très abattue, température 102° F. Herpès sur la lèvre et sur la narine gauche, langue et palais recouverts d'un mucus épais, muqueuses pharyngées tuméfiées, petit exsudat sur l'amygdale droite, cœur et poumons normaux. Dans la gorge, on trouve strepto. B. Gram. + et —. Quelques spirilles qui ne sont pas les spirilles habituels de l'angine de VINCENT, pas de Lœffler.

Un ulcère apparaît sur l'amygdale. La fièvre est continue. Sur le dos et les coudes, érythème qui s'étend rapidement, puis s'atténue.

Tableau du sang :

G. R. 3.800.000.

Hémoglobine : 68 %.

G. B. 2.100.

Poly. : 1 %.

Lymphos. : 93 %.

Grands monos. : 6 %.

Hémoculture négative.

La fièvre est continue, l'ulcération de l'amygdale s'étend et envahit le pilier antérieur ; un autre ulcère apparaît sur la pointe de la langue.

Il y a 3.960.000 G. R. et 500 G. B.

Le soir du 17 novembre, expectoration, début de pneumonie. Il n'y a ni ictère, ni hémorragies, ni taches pétéchiiales, rate normale. La malade meurt le douzième jour de sa maladie.

OBSERVATION N° 27

BROMBERG. — Femme de 50 ans, entre à l'hôpital à la suite d'un mal de gorge apparu brusquement.

Antécédents : hystéropexie en 1916, ténotomie en 1917, césarienne en 1919.

En 1928, cette malade, avant d'aller en Europe, demande à être vaccinée contre la fièvre typhoïde. Le 14 mai elle reçoit 0,5 cc. en injection sous-cutanée du vaccin utilisé en Amérique. Six heures plus tard elle fait une réaction sévère : sensation de malaise et fièvre qui durent deux jours. Le 22 mai, on réinjecte 1 cc. du même vaccin. Le soir, température élevée qui se maintient pendant les jours suivants en même temps qu'apparaissent le 26 mai, c'est-à-dire quatre

jours après l'injection, des maux de gorge et de la gingivite. Les ganglions sous-maxillaires sont un peu gros, on trouve du bacille de VINCENT dans la gorge, l'hémoculture est stérile. Il y a 5.400 G. B.

Albumine dans les urines avec quelques cylindres hyalins et granuleux. Pendant les cinq jours qui suivent, ulcération nécrotique de la gencive au niveau de la molaire gauche. Grosse amygdale, petite pustule à la narine droite. Sur la grande lèvre gauche une petite infection d'un follicule pileux détermine une zone indurée qui est douloureuse.

Le 31 mai : G. B. 7.000 avec 45 % lymphos.

3 % de baso.

2 % éosino.

50 % grands monos.

Souffle systolique du cœur, broncho-pneumonie. Mort vingt jours après la première injection de vaccin.

OBSERVATION N° 28

HUEBER. — Femme de 43 ans, angines fréquentes ; il y a huit ans congestion pulmonaire ; opérée de l'appendicite il y a trois mois, mais la guérison ne semble pas avoir été complète, car la malade ressent toujours de vagues douleurs abdominales.

Début brutal le 9 septembre, fièvre à 38°6 et dysphagie ; la malade se couche, mais le repos n'amène aucune amélioration, elle a de la diarrhée, elle est quelque peu somnolente.

A l'examen. — Pas d'exanthème, température à 40°4, quelques ganglions rétro-maxillaires sont gros et douloureux ; l'examen des pupilles est normal, la langue à peine saburrale, il y a sur les amygdales un enduit visqueux, jaune brun. Il n'y a rien par ailleurs, la cicatrice abdominale est simplement douloureuse ; dans les urines albumine en quantité notable, diazo-réaction négative, elles contiennent quelques G. R., beaucoup de G. B. et des cylindres granuleux.

Le 15 septembre, température à 39°2, il y a 800 G. B. sans un seul granulocyte, on ne voit sur les lames que de petits lymphos. ; la réaction des oxydases est négative. Il y a 3.800 G. R. L'angine semble régresser, mais la malade meurt en pleine fièvre, le 16 septembre, avec des signes de défaillance cardiaque.

L'évolution a duré sept jours.

Autopsie. — Sur les amygdales nombreux petits cratères d'où sort un liquide visqueux brun, très fétide, qui à la coupe s'étendent dans toute la profondeur des amygdales.

Poumons. — Gros et lourds, plèvre dépolie et opaque aux bases. Dans les lobes pulmonaires on aperçoit des sortes de petits bouchons jaunâtres entourés d'une zone rouge foncée (petits abcès emboliques), infiltration hémorragique des deux bases.

Intestin. — Petits abcès folliculaires multiples dans le duodénum. A 22 cc. au-dessus de la valvule iléo-cœcale, on voit une ulcération en foyer des dimensions d'une pièce de un sou entourée d'un bourrelet. La muqueuse est parsemée de pertes de substance à l'emporte-pièce ; elle est dans son ensemble rouge et œdématiée. Dans le cœcum on aperçoit une éminence rouge qui correspond au moignon appendiculaire enfoui : sur celui-ci il y a des plaques jaunes qui s'étendent en profondeur comme de petits entonnoirs, on y reconnaît des petits foyers purulents ; on retrouve les mêmes foyers sur la muqueuse alentour et aussi des petits points purulents sur la cicatrice même.

Le rectum est parsemé de toutes petites ulcérations en cratère à fond jaune et à bords surélevés, leur diamètre est de 1 à 2 mm. environ.

Le foie est gros, mou, on voit mal sa structure à l'œil nu, les reins sont augmentés de volume et la substance corticale paraît élargie.

La moelle épiphysaire est rouge foncé, parsemée de quelques points plus clairs.

Microscopiquement, la moelle osseuse est moins riche en cellules que normalement, il n'y a que des cellules à type lymphoïde, cependant on remarque quelques rares cellules jeunes de la série myéloïde ; certaines, qui ont une allure de myélocytes, présentent des vacuoles, d'où nous concluons qu'elles ont subi une altération dégénérative. Les mégacaryocytes sont en nombre normal. Autour des foyers nécrotiques il n'y a aucune réaction inflammatoire, aucun leucocyte.

OBSERVATION N° 29

BENHAMOU, NOUCHY, SUDAKA-PLANTY. — Femme de 37 ans. Jouit d'une bonne santé. A présenté cependant du rhumatisme articulaire aigu et des angines fréquentes qui ont nécessité

l'amygdalectomie. Actuellement insuffisance mitrale. Début brusque, fièvre, frissons, céphalée.

Température : 39°. Prostration. Pas de taches rosées, ni de purpura, mais nombreuses bulles blanchâtres, confluentes en traînées horizontales reposant sur un placard rougeâtre, érysipélateoïde au-devant du manubrium. Il y en a aussi dans le dos et autour de l'anus. La gorge est rouge. Une bulle sur le pilier antérieur droit. Un foyer de sous-crépitants à la base gauche. Pas de splénomégalie. Hémoculture négative. Dans les bulles staphylo, mais pas de pus.

Dans les jours suivants, dyspnée. Tachycardie.

Les bulles crèvent et laissent à leur place une ulcération, si bien qu'au niveau du placard érysipélateoïde il y a une large perte de substance.

Signes de broncho-pneumonie à la base gauche. Température à 40°. Mort huit jours après le début.

Tous les traitements ont été inopérants ; une injection d'adrénaline a provoqué une leucocytose passagère. Voir le tableau du sang.

Tous les séro ont été négatifs. Dans les bulles on a trouvé des éléments cellulaires altérés. Deux poly. (?). Dans l'exsudat pleural, monocytes et poly. A la culture symbiose PFEIFFER + catarrhalis. Tension superficielle du sérum : 62,5 dynes par centimètre de fil.

TABLEAU DU SANG (Observation de BENHAMOU)

	13 mars	15 mars	19 mars	EPEUVE DE L'ADRENALINE (1 mmg. en injection s/cutanée)								22 mars
				Avant l'inject.	5 minutes après	10 minut. après	15 minut. après	20 minut. après	25 minut. après	30 minut. après	1 h.10 après	
Globules Rouges.....	4.290.000	4.240.000	3.370.000	3.370.000	3.380.000	3.930.000	3.230.000	3.430.000	3.170.000	3.220.000	3.380.000	2.770.000
Globules blancs.....	4.000	3.475	2.160	2.160	2.600	4.040	5.080	7.280	6.680	6.880	2.040	2.240
Plaquettes.....	—	328.000	218.000	—	—	—	—	—	—	—	—	166.000
Poly. neutrophiles.....	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1
Poly. éosinophiles.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Poly. basophiles.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphos. vrais.....	42	39	40	40	18	10	14	15	9	10	13	39
Lymphos. à cyto. très foncé.....	6	6	5	5	5	7	2	2	1	2	0	6
Monocytes vrais à grains azur fin.....	3	8	6	6	8	9	10	14	10	5	7	12
Moyens monos à cyto faiblement basophile.	20	16	15	15	7	19	10	7	11	19	6	10
Moyens monos à cyto très clair.....	3	6	5	5	25	17	28	30	25	33	23	6
Moyens monos à grains azur.....	0	0	0	0	0	2	5	10	13	2	4	2
Grands monos à cyto pâle.....	16	13	15	15	22	29	20	14	20	22	22	13
Grands monos à cyto foncé.....	4	6	10	10	4	2	5	4	5	4	14	6
Grands monos à noyau boudiné.....	5	5	4	4	12	4	6	6	2	3	11	5

Temps de coagulation et de saignement normaux. Signe du lacet négatif.

OBSERVATION N° 30

BENATT et PFEUFFER. — Homme de 18 ans. Début brusque au cours d'une épidémie de grippe. Température à 40°, diarrhée, troubles psychiques (absences) et dyspnée. Le malade est examiné le lendemain, il est presque dans le coma. Tachypnée, cyanose des lèvres et des doigts, température à 40°, pouls à 130 ; au cœur un petit souffle doux systolique ; l'haleine est très fétide, il semble souffrir de la région rétro-sternale.

L'examen de la bouche et de la gorge est négatif, les poumons ne semblent pas malades.

Dans le sang :

G. B. 2.500.

Lympho. et mono. : 88 %.

Polynucléaires : 12 %.

Les mononucléaires étaient bizarres, il était difficile d'établir une différence entre les lympho. vrais et les mono.

La radio montre des taches et des ombres dans les deux champs pulmonaires, l'auscultation est normale et, à la percussion, il n'y a pas à proprement parler de matité. Les polynucléaires tombent à 9 %, leur noyau est très dégénéré, les autres cellules sont des mono. ou des lympho. avec toute sorte de transition entre ces deux éléments, les plaquettes sont en nombre normal. Le malade meurt trois jours après le début de sa maladie avec des signes d'insuffisance cardiaque aiguë.

Autopsie. — Grippe broncho-pneumonique avec trachéite basse nécrotique. Œdème aigu du poumon, hémorragie sub-pleurale, pleurésie hémorragique à gauche. Aucune altération de la langue, des amygdales et du tube digestif. Dans le foie, il y a des foyers jaune chamois où le microscope montre une dégénérescence graisseuse avec tubercules caséifiés frais datant probablement de trois semaines.

OBSERVATION N° 30 bis

KORACH. — Femme de 63 ans, rien dans les antécédents jusqu'à l'année dernière où elle souffrit de maux de gorge très fréquents avec fièvre. A cette même époque, appendicite aiguë. Les angines dont la malade souffrait ne duraient jamais longtemps, mais le 13 décembre apparut une dysphagie très marquée avec température élevée ; une plaque

ulcérée de la taille d'une lentille et recouverte d'un enduit gris se dessina sur l'amygdale gauche. A l'examen les ganglions sous-maxillaires sont gros des deux côtés, la langue est sèche avec tâches de teinte gris sale sur la moitié droite, le faciès est pâle, il n'y a pas d'ictère. Petites excoriations à l'entrée des narines et à la lèvre inférieure. Il n'y a rien aux poumons, ni au cœur, la rate dépasse le rebord costal de 3 cc., foie normal. Dans les urines, albumine et urobilinogène.

Tableau du sang :

G. R. 4.200.000. Hémoglobine : 80 %.

G. B. 1.400 avec 8 % de polynucléaires.

La malade, euphorique jusqu'alors, devient somnolente, la fièvre se maintient très élevée, les deux amygdales sont maintenant recouvertes d'un enduit gris verdâtre, la langue est très tuméfiée, rouge vif, et elle est recouverte en certains points d'une couche d'un enduit humide qui semble s'infiltrer profondément dans la profondeur des muscles de la langue. Il y a 800 G. B., l'hémoculture est positive au streptocoque.

Le 21 décembre, la somnolence augmente, l'état général s'aggrave, les nécroses gagnent, sur la langue il y a de larges plages noires nécrosées qui ont gagné la face inférieure, sur les gencives on voit des enduits verdâtres. Les parties nécrotiques donnent sous le doigt l'impression de parchemin. Les autres muqueuses sont indemnes, dans le sang il y a 600 G. B. avec 5 % de polynucléaires et 5.400.000 G. R.

La malade meurt le 22 décembre, neuf jours après l'apparition de l'angine.

OBSERVATION N° 31

SCHULTZ. — Femme de 52 ans jouissant d'une bonne santé. Réglée à 18 ans, ménopause à 49 ans. Dix jours avant son entrée à l'hôpital, cette femme aurait été intoxiquée par une viande avariée, mais elle est la seule personne qui ait subi quelques troubles parmi toutes celles qui ont consommé la même viande. Elle aurait eu des vomissements répétés alimentaires, puis bilieux, la fièvre se serait installée en même temps qu'apparaissaient un fort mal de tête, des nausées et une diarrhée remplacée quatre jours plus tard par de la constipation ; elle est courbaturée, prostrée et le premier diagnostic posé est celui de fièvre typhoïde.

A l'examen, femme de taille moyenne, bien bâtie. Teint pâle, muqueuses normalement rosées. Ni exanthème, ni œdème, la muqueuse pharyngée est rouge vif. Cœur et poumons normaux, pouls à 120 bien frappé, sans dicrotisme, avec température à 40°1. L'abdomen est souple, non douloureux, mais il y a du gargouillement dans la fosse iliaque droite ; le foie et la rate sont normaux, réflexes pupillaires et rotuliens normaux.

Dans les urines, albumine, urobilinogène, pas de sucre. Diazoréaction négative, microscopiquement leucocytes isolés et cellules épithéliales dans les urines.

Tableau du sang :

G. B. 1.200.

Poly. neutro : 16 %.

Lympho. : 84 %.

Séro-diagnostic de Widal négatif au B. d'Eberth et aux B. paratyphiques.

Le 26/10, lassitude générale sans localisation morbide. Examen gynécologique négatif. En arrière, râles diffus dans les deux poumons sans matité.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 77 %.

G. R. 4.960.000.

G. B. 1.600.

Poly. neu. : 5 %.

Lympho. : 85 %.

Monocytes : 5 %.

Cellules d'irritation de TURK, 5 % ; tension artérielle (RIVA ROCCI), 11,5. Examen du fond de l'œil normal.

Le 27, la malade se sent mieux, mais la fièvre est toujours élevée ; il n'y a que 800 globules blancs avec 5 % de poly.

Le 29, elle se plaint de pesanteur à l'épigastre avec mauvais état général. Il y a des rhagades aux lèvres, l'une d'elle à la commissure labiale droite est superficiellement nécrotique. On en fait un frottis qui révèle peu d'éléments figurés : quelques cellules épithéliales, quelques noyaux libres, quelques rares cellules à noyaux polymorphes et des détritits cellulaires impossibles à identifier. Il y a 20 % de polynucléaires.

Le 30, la malade est très fatiguée, apathique, température à 39°, pouls à 136, G. B. 800. Une hémoculture a donné deux colonies de staphylo.

Le 31, lassitude et somnolence, température à 40°, langue très sèche, inflammation marquée des gencives. Les petites nécroses superficielles s'étendent aux deux commissures labiales ; G. B. 600. On fait une première irradiation. Le lendemain la malade paraît un peu plus éveillée. Température : 40°1. Pouls : 120. Vomissements.

Tableau du sang :

G. B. 900.

Poly. neutro. : 2 %.

Monocytes : 2 %.

Deuxième irradiation. Le 2 novembre on découvre une fissure anale de la grosseur d'une lentille. Le lendemain l'état général décline rapidement, la malade est apathique, souffre de l'estomac ; sur les lames de sang on ne trouve plus que quelques lympho. isolés et la malade meurt, le 4 novembre, en pleine défaillance cardiaque, onze jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Coloration subictérique de la peau et des muqueuses.

Poumons : rétractiles à l'ouverture, adhérences au sommet, la plèvre est intacte. Au sommet du poumon cicatrice ardoisée. Les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume dans le médiastin. Lésions de broncho-pneumonie aux deux bases et au tiers moyen droit. Catarrhe bronchique. Péricarde normal.

Cœur : de la grosseur d'un poing, muscle cardiaque lisse, endocarde normal, les ventricules sont un peu dilatés. Quelques taches athéromateuses sur l'aorte.

Œsophage : muqueuse gris blanc avec un enduit jaunâtre facilement détachable, élastique disposé par bandes longitudinales de 1 à 2 cc.; elles se prolongent jusqu'au cardia.

Muqueuse gastrique normale. Le jéjunum et l'iléon supérieur sont rouges, un peu congestionnés.

Foie : volume moyen, mou, la capsule est délicate, la surface est lisse, gris verdâtre avec des foyers nécrotiques visibles par transparence à travers la capsule et de la grosseur d'une lentille, ces foyers sont jaunâtres, parsemés de petits noyaux suppurés, dans la vésicule bile noire abondante. Voies biliaires libres.

Rate : consistante sans adhérences, aspect normal à la coupe.

Pancréas : petit et ferme, structure intacte.

Capsule surrénale et rein normaux.

Dans la rate et la vésicule biliaire un ensemencement donne du colibacille en culture pure.

Microscopiquement. — Dans l'œsophage, l'épithélium pavimenteux est conservé par places. Ailleurs, on voit de larges plages nécrotiques sur lesquelles se trouve un enduit formé par un mycélium de champignons qui pousse des prolongements jusque dans la sous-muqueuse. A peine une légère réaction cellulaire avec cellules plasmatiques.

Rate parsemée d'innombrables nécroses qui atteignent jusqu'au double du volume d'un corpuscule de Malpighi. Thromboses veineuses faites de tissu nécrotique. Ces nécroses s'étendent jusqu'aux sinus veineux d'assez gros calibre. En somme, il manque autour de ces nécroses une zone réactionnelle. On les prendrait presque pour des corps étrangers. Autour de ces nécroses il y a, par groupes isolés, des cellules plasmatiques. Dans les vaisseaux sanguins de la rate, on ne voit que des mononucléaires avec de très rares polynucléaires disséminés.

Dans le foie mêmes nécroses que dans la rate. On a l'impression qu'elles ont un rapport avec le système vasculaire. Pas de réactions cellulaires, les plasmazellen mêmes sont rares, ni microbes, ni spirochètes.

Dans les amygdales le revêtement épithélial est bien conservé et, malgré certaines modifications régressives, pas d'altérations inflammatoires. A un seul endroit on découvre dans la profondeur une nécrose qui rappelle celle du foie. Rien d'anormal dans les reins.

Moelle osseuse : elle est très pauvre en cellules, on ne trouve que quelques éléments lymphoïdes, peut-être leucoblastes ; ni myélocytes, ni polynucléaires, quelques mégacaryocytes isolés. Erythroblastos et érythrocytes.

OBSERVATION N° 32

STAEMMLER. — Femme de 52 ans. Début brutal par maux de gorge et fièvre. Dès le lendemain dyspnée et aggravation rapide de l'état général.

Examen. — Malade extrêmement dyspnéique et cyanosée, le poulx est à peine palpable, on pratique une trachéotomie d'urgence, respiration artificielle. Mort.

Autopsie. — Inflammation d'aspect nécrotique de toute l'arrière-gorge, des amygdales, du plancher de la bouche et du palais. Les plages nécrotiques ont un aspect vert grisâtre. Œdème des tissus rétropharyngés et au voisinage du corps thyroïde. Les muqueuses du larynx et de la trachée sont simplement rouges, la rate est un peu grosse, la moelle fémorale rouge. L'aspect local de la gorge fait soupçonner une affection du sang. On fait des frottis, ceux-ci montrent l'absence complète de granulocytes et des lymphocytes en nombre normal. On voit, en outre, sur les lames de sang des quantités de streptocoques.

Dans la moelle, histologiquement, pas de granulocytes et réaction des oxydases négative. Dans les liquides d'œdème pas de polynucléaires, dans la gorge pas de bacilles diphtériques. Partout on trouve du streptocoque en quantité.

L'auteur conclut : agranulocytose, angine nécrotique, septicémie à streptocoques.

OBSERVATION N° 33

GUTHLEIN. — Femme de 29 ans, soignée depuis longtemps pour des troubles nerveux. Début, il y a trois jours, par des maux de tête, puis le lendemain angine et frissons violents. Vomissements. Température à 40°.

Examen. — Langue sèche avec amygdales grosses et rouges, pas d'altération des muqueuses buccale et pharyngée. Température : 40°. L'examen des autres organes est normal.

Dans la gorge on trouve du strepto hémolytique et du staphylo.

Tableau du sang :

G. R. 4.600.000.

Hémoglobine : 90 %.

G. B. 1.200.

Mono. : 21 %.

Lympho : 79 %.

Poly. : 0.

Hémoculture stérile.

La maladie évolue pendant cinq jours au cours desquels il semble y avoir des signes de congestion pulmonaire à gauche.

G. B. 1.200, 2.300, 1.600, 900, 1.700.

Le cinquième jour il y a 3.100 G. B. sans aucun polynucléaire.

Mort cinq jours après le début.

OBSERVATION N° 34

GUTHLEIN. — Enfant de 5 ans atteint depuis deux ans d'épilepsie, faible d'esprit.

Début : température à 38°6 et un exanthème scarlatinique caractéristique. Angine rouge.

Tableau du sang :

Lymphos. : 32 %.

Monocytes : 4,5 %.

Poly. neut. : 59 1/2 %.

Eosino. : 3 %.

La température demeure à 39°. Et neuf jours après le début elle est à 40°. A ce moment,

Tableau du sang :

G. B. 2.000.

Poly. : 3 %.

Eosino. : 2 %.

Monocytes : 3 %.

Lympho. : 92 %.

Les amygdales sont très rouges, tuméfaction modérée des ganglions, pas de bacille de LÖEFFLER.

Dans les cinq jours qui suivent, des ulcérations apparaissent dans la bouche, le nombre des G. B. passe de 3.200 à 2.100, 7.500 et 32.000.

A cette dernière période :

Lympho. : 32 %.

Monocytes : 3 %.

Plasmazellen : 27 %.

Poly. neutro. : 6 1/2 %.

Poly. éosino. : 0,5 %.

Myéloblastes : 2 %.

Promyélocytes : 3,5 %.

Myélocytes : 17 %.

Formes jeunes : 8 %.

Dans les G. R., polychromasie, anisocytose, granulations basophiles, pour 100 G. R. il y a deux normoblastes et un mégaloblaste.

Mort quatorze jours après le début.

Autopsie. — Ulcérations de la zone buccale, la rate est un peu grosse, à la coupe sa structure est bouleversée, la moelle a une teinte rouge gris. Histologiquement elle est très riche en cellules de la série myéloïde et en érythroblastes.

OBSERVATION N° 35

LEUCHTENBERGER. — Homme de 64 ans, diphtérie dans l'enfance, à l'âge de 17 ans a contracté blennorrhagie et syphilis. Il y a huit mois, grippe et depuis ce moment l'état général reste mauvais. Pas d'appétit, fièvre intermittente, enfin depuis quelques jours gengivite.

Examen. — Assez bon état général, fièvre 38°8, subictère, pas d'exanthème ; pas de taches hémorragiques, la langue est chargée, le pharynx est rouge, il y a des petites ulcérations près du bord droit de la langue et à la face inférieure. Bruit systolique de l'aorte, foie un peu gros, rate normale, système nerveux normal.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 84 %.

G. R. 3.140.000.

G. B. 1.600.

Uniquement des lympho.

Hémoculture stérile.

Mort deux jours après son entrée à l'hôpital.

OBSERVATION N° 36

LEUCHTENBERGER. — Homme de 21 ans. Début brutal. Fièvre, violent mal de gorge. Lassitude.

Examen. — Peau et muqueuses normales. La muqueuse bucco-pharyngée est rouge ; l'amygdale droite est tuméfiée. Foie et rate normaux. Par la suite, la fièvre se maintient aux environs de 39° ; des fausses membranes apparaissent sur les amygdales ; on y trouve des bacilles de LOEFFLER. Le malade reçoit du sérum anti-diphtérique, mais la formule ne s'améliore pas. Mort quatorze jours après le début.

Tableau du sang :

G. B. 4.600, 3.800, 1.000.

Lympho. : 75 %.

Lympho. forme jeune : 8 %.

Monocytes : 16 %.

Poly. baso. : 1 %.

Poly. neutro. : 0.

Poly. éosino. : 0.

G. R. 4.800.000.

Hémoglobine : 75 %.

L'hémoculture a été constamment négative.

Autopsie. — Angine ulcéronécrotique. Pharyngite, laryngite, œsophagite pseudo-membraneuses. Nécrose profonde au niveau des lésions pharyngées. Léger épanchement séro-fibrineux à gauche. La moelle osseuse est pauvre en cellules. Ce sont surtout des cellules lymphoïdes et quelques rares cellules sur lesquelles la réaction des oxydases est positive.

OBSERVATION N° 37

LEUCHTENBERGER. — Femme de 49 ans. Parésie gauche depuis six mois environ. Début brusque, il y a huit jours, avec fièvre élevée, douleurs à la déglutition.

Examen. — Malade prostrée. Température : 40°4, dyspnée, cyanose du visage. Pas d'ictère, pas d'exanthème. Les amygdales sont un peu grosses et rouges ; langue sèche, chargée d'un enduit blanchâtre ; quelques râles aux deux poumons. Cœur normal ; foie et rate normaux.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 95 %.

G. B. 200 (rien que des lympho.).

Hémoculture : staphylocoques dorés.

Morte le lendemain de son entrée à l'hôpital.

. OBSERVATION N° 38

STOCKE. — Femme de 72 ans. Début soudain, fièvre, frissons, angine. Grande fatigue depuis longtemps déjà. Téguments et muqueuse pâles. Visage cyanosé, dyspnée. Angine. Poumons, cœur, foie, rate normaux. Température : 38°9.

Tableau du sang :

G. R. normaux.

G. B. aucun élément de la série myéloïde.

Dans la gorge, staphylo et strepto.

Hémoculture stérile.

Mort le même jour.

Autopsie. — Dans la cavité buccale et le pharynx, lésions habituelles. Aorte athéromateuse. Moelle osseuse rouge. Kyste de la queue du pancréas.

OBSERVATION N° 39

STOCKE. — Femme de 63 ans. Très sujette aux angines. Début brutal. Fièvre, céphalée, angine. Mauvais état général. Mais la malade était déjà faible depuis un mois environ.

Examen. — Température : 38°. Muqueuses pâles. Les amygdales sont de taille normale, mais sont couvertes de petits points blancs. Pas de bacilles de LÆFFLER.

Tableau du sang :

G. R. 4.800.000.

Hémoglobine : 82 %.

G. B. 2.000 600.

Poly : 5 % 0.

Lympho. : 90 % 100 %.

Mono. : 5 %.

Plaquettes : 280.000.

La température se maintient à 40° ; des ulcérations apparaissent sur les amygdales. Mort trois jours après le début.

OBSERVATION N° 40

HOLM. — Homme de 40 ans. Amené à l'hôpital pour angine grave évoluant avec forte fièvre et mauvais état général. A ce moment on remarque uniquement une amygdalite aiguë ; mais rapidement l'état s'aggrave : une ulcération à fond sanieux envahit rapidement l'amygdale droite, des ulcérations nécrotiques s'établissent sur le palais membraneux et, en moins de quarante-huit heures, tout le pharynx présente des zones nécrotiques. Les adénopathies satellites sont extrêmement légères ou même inexistantes. Le foie est un peu gros. Ictère léger, prostration marquée, température à 40°, pouls incomptable ; les extrémités sont cyanosées et la mort survient le quatrième jour.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 80 %.

G. R. 4.800.000.

G. B. 1.800 par mm³ avec 120 polynucléaires, soit environ 6 %. Temps de saignement normal, temps de coagulation normal.

OBSERVATION N° 41

JACOB et DOUADY. — Femme de 41 ans en traitement pour tuberculose pulmonaire cavitaire. A reçu douze piqûres (130 cent.) de crisalbine intraveineuse sans avoir manifesté aucun signe d'intolérance. Début brusque. Température : 40°. Angine, céphalée, prostration. Pas d'ictère, pas d'aggravation des lésions pulmonaires, pas d'adénopathie. Foie et rate normaux. Angine avec ulcération.

G. R. 4.060.000.

G. B. 1.000.

Poly. : 1 %.

Lympho. : 27 %.

Moyens mono. : 50 %.

Grands mono. : 20 %.

Plaquettes normales. Signe du lacet négatif. Aucun signe de diathèse hémorragique. Mort le dixième jour.

OBSERVATION N° 42

HALLERMANN. — Femme de 54 ans, souffre de rhumatismes depuis un an.

Le 17 août, angine et fièvre élevée, un médecin consulté trouve sur l'amygdale gauche un enduit blanc qui ne fait que s'étendre sur les muqueuses environnantes malgré une injection intra-musculaire de sérum anti-diphthérique. La fièvre est élevée et continue, il y a un léger ictère. La gorge est très rouge ; sur le palais, enduit de la grandeur d'une pièce de trois marks qui se laisse enlever à la pincette sans qu'il y ait d'hémorragie. Au-dessous de lui, la muqueuse est rouge. Cœur, poumons, foie, rate normaux.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 75 %.

G. B. 800.

Monocytes : 10 %.

Lymphos. : 90 %.

Pas de signes de diathèse hémorragique. Mort le septième jour.

OBSERVATION N° 43

BOCK et WIEDE. — Homme de 54 ans, entre avec diagnostic de escarre (1). Ces douleurs datent de six mois, il n'avait jamais rien eu auparavant.

Examen. — Malade en bon état général, on ne remarque rien d'anormal à part une escarre du côté droit.

Après quatorze jours de traitement physique, l'escarre s'améliora. Mais des douleurs à la déglutition avec fièvre apparurent. Tableau typique de l'angine. Légère conjonctivite. Bradycardie. L'haleine est fétide. Pleurésie sèche, broncho-pneumonie. Ictère très prononcé. La radiothérapie augmente le nombre des G. B. sans changer celui des polynucléaires.

Tableau du sang :

G. R. 4.440.000.

Hémoglobine : 60 %.

Les G. B. vont de 1.860 à 4.800, puis 400. Le nombre des poly. est de 1 % au début, puis ils disparaissent complètement. Par contre, les lymphos augmentent de 90 à 100 %. La radiothérapie semble avoir amené une monocytose de 9 à 22 %. Nombre de plaquettes normal. Hémoculture stérile. Le malade meurt vingt-cinq jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Ulcérations nécrotiques dans la bouche et le rectum. Dans la rate, hyperplasie du système réticulo-endothélial, dans le foie les cellules de Kuppfer sont agrandies. Réaction des oxydases négative.

(1) Note : nous donnons le mot escarre sous toutes réserves, car nous n'avons pas pu trouver la traduction du mot allemand Ischias.

OBSERVATION N° 44

BOCK et WIEDE. — Homme de 52 ans. Blennorrhagie et rhumatisme dans l'enfance. Pas de syphilis avouée. Ce malade ne dort pas, il est dyspnéique et entre pour cela à l'hôpital

où on le soigne pour endocardite, méningo-myélite. De temps en temps, il présente des accès de forme palustre, on ne trouve pas d'hématozoaires dans le sang. L'état de ce malade semble s'améliorer, mais il est de nouveau en proie à une grande faiblesse et a de la fièvre.

A l'examen : nous nous trouvons en face d'un homme très affaibli, les téguments sont pâles, rien d'anormal si ce n'est l'abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Cinq jours après cet examen, nouvel accès palustre, on ne trouve encore pas d'hématozoaires. Il y a dans le sang :

17.000 G. B. avec 83 % de poly.
13 % de lymphos.
1 % de monocytes.

Puis le nombre des G. B. tombe à 4.500 et celui des poly. à 56 %. Pendant six semaines, état inchangé.

Une pleurite gauche apparaît et en même temps une angine nécrotique. Il y a encore 4.500 G. B., mais le nombre des lymphocytes est passé à 95 %, il n'y a plus de polynucléaires. La température est toujours à 40°, les processus nécrotiques s'étendent et le malade meurt.

Diagnostic clinique. — Infection chronique. A présenté paludisme, endocardite, myocardite, méningomyélite. Est mort d'agranulocytose avec angine nécrotique.

OBSERVATION N° 45

BOCK et WIEDE. — Femme de 31 ans, mal réglée les derniers temps, syphilis en 1918. Depuis huit jours, ganglions cervicaux tuméfiés, douleurs à la déglutition, température 39°.

Examen. — Peau et muqueuses pâles, gencives rouges, grosse amygdale droite sans réaction inflammatoire, ganglions du cou tuméfiés.

Hémoculture stérile. Il y a à ce moment dans le sang 39.200 G. B. avec 9 % de polynucléaires. La température se maintient, mais bientôt apparaissent dans la gorge des processus nécrotiques en même temps que les téguments prennent une teinte ictérique prononcée. Mort.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 30 %.

G. R. 2.600.000, 3.300.000.

G. B. 39.200, 32.200, 25.800, 12.800, 8.400, 1.500.

Poly. : 9 % 0.

Lympho. : 91 % 100 %.

Plaquettes normales.

Diagnostic clinique. — Leucémie lymphoïde.

Autopsie. — Nécroses des amygdales, anémie. Dans la moelle, hyperplasie des cellules réticulaires, peu de G. R. La myélopoïèse est très diminuée, mais nulle part n'est étouffée par des processus lymphoïdes.

OBSERVATION N° 46

BOCK et WIEDE. — Homme de 42 ans, entre avec le diagnostic de grippe. N'avait jamais rien eu quand il tomba malade il y a trois semaines. Il se sentit à ce moment très fatigué et depuis dix jours sont apparus, aux deux mains, des furoncles. Depuis trois jours, fièvre élevée, ictère très marqué. Au moment où on l'examine ce malade est déjà un moribond.

Examen. — Ictère intense, exanthème scarlatiniforme sur le thorax et au cou. Les ganglions cervicaux et axillaires sont tuméfiés, le pharynx est rouge et sur la muqueuse pharyngée ulcérations recouvertes d'un enduit gris, broncho-pneumonie aux bases pulmonaires. Sur le pouce gauche et le médius droit, nécroses grosses comme un noyau de cerise, foie et rate normaux. Le malade meurt quelques minutes après son entrée.

A l'autopsie on trouve des débuts de nécrose dans l'intestin.

Grippe ? Agranulocytose ? (1).

(1) Nota : les ulcérations pharyngiennes et intestinales seraient en faveur du diagnostic d'agranulocytose.

OBSERVATION N° 47

BOCK et WIEDE. — Homme de 73 ans. Erysipèle récent. depuis la veille douleurs à la déglutition.

Examen. — Gorge rouge, grosses amygdales et, quelques heures plus tard, nécroses de la dimension d'un pois sur la paroi postérieure du pharynx qu'elles envahissent rapidement.

Stridor : trachéotomie qui n'amène aucune amélioration. Le malade meurt peu après l'opération. Il y a dans son sang 400 G. B. sans aucun polynucléaire.

Autopsie. — La réaction des oxydases est négative sur les frottis de moelle, broncho-pneumonie. Dans le sang du cadavre on trouve des pneumocoques.

OBSERVATION N° 48

BOCK et WIEDE. — Femme de 29 ans. Depuis deux jours, maux de dents, fièvre, douleurs à la déglutition.

A l'entrée, femme en bon état général. Gencives rouges, amygdales fortement hypertrophiées et sans enduit. On extrait une incisive médiane et des nécroses apparaissent à la place de cette dent et sur les amygdales. Température à 40°. Bradycardie. Hémoculture stérile. La malade meurt six jours après le début de sa maladie.

Tableau du sang :

G. B. 1.700,	1.800.
Poly. : 9 %	6 %.
Lympho. : 91 %	88 %.
Monocytes : 6 %.	

Autopsie. — La réaction des oxydases est négative dans la moelle, nécroses amygdaliennes pharyngées et pulmonaires.

OBSERVATION N° 49

ROBERTS et KRACKE. — Femme de 72 ans que l'un de nous suit depuis cinq ans et demi. N'a jamais eu de maladie grave. En septembre 1923, elle avait 7.400 globules blancs avec 46 %.

Le 10 mars 1929 elle ressent une faiblesse inaccoutumée ; le lendemain, elle avale difficilement, l'amygdale droite et la gorge sont rouges. Température élevée. On porte le diagnostic d'influenza. La malade est prostrée ; l'angine augmente ; on pense alors à l'agranulocytose et, de fait, on ne trouve que 2.050 globules blancs sans aucun polynucléaire. Délire. Jusqu'au 15 mars l'état général s'aggrave ; une nécrose apparaît sur l'amygdale droite et sur le bord droit de la langue, près de la pointe. Les ganglions sous-maxillaires sont tuméfiés ; le nez, la face tout entière sont oedmatiés ; la malade se plaint de l'avant-bras gauche. Celui-ci est tuméfié. La température est à 104° F. Le nombre des globules blancs passe à 5.075. Il y a 1 % de polynucléaires mûrs et 5 % de

formes jeunes. La préparation montre un début de régénération des granulocytes. Les lésions de la gorge s'améliorent ; la plaque nécrotique de la langue tombe ; diurèse abondante. Dans les selles, il y a du mucus et du pus, dus probablement à une ulcération intestinale.

Le 17 mars il y a 32 % de polynucléaires ; 68 % de lymphos ; l'hémoculture donne du streptocoque hémolytique. Sous la peau on voit des petits abcès emboliques ; l'avant-bras gauche est tuméfié, rouge et douloureux. La jambe gauche est également tuméfiée. Abcès au mollet. Les examens bactériologiques du pus de ces abcès donnent du streptocoque qu'on retrouve dans les crachats, l'urine et les selles. Très rapidement, en vingt-quatre heures, les globules blancs montent à 22.700, puis 40.950 avec 80 % de polynucléaires. Le phlegmon de l'avant-bras est incisé. Il y a une infiltration profonde des muscles fléchisseurs par du pus qui contient du streptocoque. Les petits abcès cutanés emboliques disparaissent. Le 19 avril on incise l'abcès de la jambe gauche.

Il y a à ce moment 9.450 globules blancs avec 70 % de polynucléaires. Cette période de leucocytose intense a duré un mois pendant lequel tous les abcès ont été incisés et guéris.

Le 2 mai la formule est la suivante :

Globules rouges : 3.600.000.

G. B. 6.200.

Poly. : 33 %.

Petits lympho. : 67 %.

La malade se lève et peut se promener. Cependant, une deuxième atteinte agranulocytaire semble menacer la malade, car le 18 mai elle n'a plus que 3.300 globules blancs et 10 % de polynucléaires. Le 20 mai, il n'y a plus de polynucléaires. Cependant, il n'existe aucun signe clinique alarmant. Le 21, la malade se sent envahie par une extrême faiblesse ; l'amygdale droite et la gorge sont rouges et, sur le bord droit de la langue, près de la pointe, il y a une nouvelle ulcération nécrotique tout à fait semblable à celle qu'on avait constatée lors de la première atteinte, deux mois auparavant. Il n'y a plus que 400 globules blancs sans aucun polynucléaire ; la malade est très prostrée ; des signes de broncho-pneumonie apparaissent et la malade meurt le 26 mai.

Formes ayant évolué vers la Guérison

OBSERVATION N° 50

LAUTER, *in* AUBERTIN (1). — Femme de 26 ans, début rapide par mal de gorge et fièvre élevée. Puis douleurs au niveau des gencives, courbatures et rachialgie. Soignée d'abord pour grippe. Puis fièvre persistante à 40° sans ictère, mais stomatite étendue, nécrose de l'amygdale gauche. Ulcération palatine. Organes abdominaux non modifiés. Après une période d'aggravation clinique, amélioration progressive des symptômes et de la formule hématologique. Globules blancs et granulocytes remontent à un taux normal après une période de leucocytose. On voit apparaître dans le sang jusqu'à 25 % de formes immatures. Guérison complète.

Tableau du sang :

G. B. :	1.200	2.200	4.000	6.000	12.500
Poly. :	6 %	14 %	20 %	40 %	64 %
Lympho. :					23 %
Monocytes :					6 %
Eosino :					4 %
F. jeune :					4 %
G. R.					4.500.000
Hémoglob. :					70 %

OBSERVATION N° 52 (1)

ZIKOWSKI, *in* AUBERTIN. — Femme de 42 ans, soignée pour otite moyenne ; brusquement elle présente une élévation thermique avec frissons, vomissements, céphalée et angine. On pense à la diphtérie et on injecte du sérum. Aggravation, subictère.

(1) Note : *cf. supra* Ob. n° 10.

Tableau du sang :

G. R. 4.800.000. Hémoglobine : 82 %.

G. B. 223.

Lymphos. : 86 %.

Monocytes : 6 %.

Plasmazellen : 2 %.

Eosinophiles : 6 %.

Hémoculture streptococcus mucosus.

Transfusion, sérum antistrepto. Ictère net, puis amélioration progressive. Augmentation rapide du nombre des G. B. jusqu'à 21.000 avec 86 % de granulocytes. Une deuxième hémoculture donne les mêmes résultats que la première ; les G. R. tombent à 3.000.000. A ce moment un ganglion cervical suppure et on trouve dans le pus encore du streptococcus mucosus. Un mois et demi plus tard, la malade est très améliorée, elle a 55 % de polynucléaires dans le sang.

OBSERVATION N° 53

ZIKOWSKI, *in* STOCKE. — Femme de 42 ans. Antécédents : otite il y a six mois. Début soudain. Angine nérotique. Ictère.

Tableau du sang :

G. R. 4.800.000. Hémoglobine : 82 %.

G. B. 250.

Lympho. : 89 %.

Mono. : 5 %.

Poly. neutro. : 0.

Poly. éosino. : 3 % + quelques formes de transition.

Cinq jours après cette période d'agranulocytose typique, septicémie avec souffle systolique et anémie importante. Hémoculture : streptococcus mucosus qui se transforme en diplocoques moins virulents.

G. B. 21.000.

Polynucléaires : 60 %.

Guérison.

OBSERVATION N° 54

LANDSBERG, *in* AUBERTIN. — Homme de 38 ans. Roséole syphilitique traitée par bismuth et novar. Quelques jours après la deuxième injection de novar (0,30) et la sixième

injection de bismuth, angine avec stomatite ulcéreuse, Pas d'anémie, pas d'hémorragie.

Tableau du sang :

G. B. 3.200, sans aucun polynucléaire, sauf 1 % d'éosinophiles.

Traitement par irradiation des épiphyses. Evolution vers la guérison en dix jours. A ce moment il y a 6.400 G. B. avec 64 % de polynucléaires. Les éosinophiles ont réapparu les premiers.

OBSERVATION N° 55

VON DOMARUS. — Femme de 32 ans, ayant contracté la syphilis en 1926. Traitée par dix injections de salvarsan en 1926-27. Du 25 juin au 16 juillet 1928, elle a reçu six injections de mesurol (bismuth). Le soir même de la sixième injection : état infectieux, puis dysphagie et stomatite nécrotique.

Dans le sang : G. B. 4.900.000 et 620 G. B. sans aucun poly. Evolution vers la guérison en quinze jours. Au point de vue sanguin, il y a d'abord eu une poussée myéloblastique : 850 G. B. dont 48 % de myéloblastes, puis réapparition des poly. : 3.400-5.900 G. B. et 55 % polynucléaires.

OBSERVATION N° 56

ASKEY. — Femme de 46 ans, dans les antécédents amygdalites répétées. Début brutal par forte fièvre, douleurs musculaires, angine, puis amélioration de ces symptômes.

Rechute brutale treize jours après la première attaque : mal de gorge, fièvre élevée, aggravation progressive de l'état général ; gorge rouge, gencives tuméfiées, pas d'adénopathie généralisée ou localisée, poumons et cœur normaux, foie et rate normaux.

Tableau du sang :

G. R. 3.470.000.

Hémoglobine : 67 %.

G. B. 2.100 avec lympho. : 90 %.

Grands mono. : 4 %.

Formes de transition : 6 %.

Dans les urines un peu d'albumine, quelques cylindres hyalins. Frottis à partir du pharynx : association fuso-spirillaire.

Pendant dix-huit jours, aucun poly. ne parut dans le sang, puis il y en eut 4 % avec 2.600 G. B. La formule remonta rapidement :

G. B. 4.400 ; poly. : 36 %.

G. B. 7.400 et 62 % de poly.

Frottis vaginal : association fuso-spirillaire, sans ulcération. L'état du pharynx s'améliora rapidement, la température redevint normale et la malade sortit de l'hôpital quarante-sept jours après la première atteinte, avec une formule leucocytaire sensiblement normale.

Des numérations faites par la suite ont révélé environ 3.100 G. B. avec 76 % de lymphocytes. Il y a donc toujours un certain degré d'agranulocytose, des frottis répétés des gencives montrent toujours une association fuso-spirillaire.

OBSERVATION N° 57

LEUCHTENBERGER. — Femme de 46 ans. Antécédents : deux congestions pulmonaires il y a vingt ans, cholécystectomie, angines répétées.

Le début est progressif. Les angines sont de plus en plus fréquentes ; la fièvre est très élevée. A l'examen, toute la muqueuse bucco-pharyngée est rouge avec exsudat blanchâtre sur les amygdales. Les ganglions cervicaux sont tuméfiés.

Tableau du sang :

G. R. 5.310.000.

G. B. 2.400.

Poly. : 11 %.

Mono. : 11 %.

Lympho. : 71 %.

Après une première irradiation, les globules blancs remontent à 8.400 et, en même temps, l'angine s'améliore, la fièvre diminue, l'état général est meilleur, mais des douleurs péri-anales apparaissent et un abcès se forme à l'anus.

Les leucocytes atteignent 17.600. On incise l'abcès qui remonte très haut, un pus abondant s'écoule. Les leucocytes reviennent à un taux normal.

G. B. 6.600.

Poly. : 40 %.

Lympho. : 59 %.

Mono. : 1 %.

La malade demande à sortir.

Elle revient douze jours après. La fièvre est remontée et la malade déclare que depuis trois jours du pus coule de l'abcès.

La gorge et les amygdales sont rouges. On pratique des irradiations.

G. B. 2.600 ; poly. : 2 % ; lympho. : 98 %.

Hémoculture stérile. Dans les urines cellules épithéliales. Nombreux leucocytes et éléments bactériens. Malgré les irradiations le nombre des globules blancs demeure aux environs de 1.000 avec 4 % de polynucléaires. Cependant l'état général s'améliore. Il y a à l'anus une fistule complète de quatre centimètres que l'on traite chirurgicalement.

Des formes jeunes apparaissent dans la formule blanche et la malade sort de l'hôpital avec une formule qui tend à redevenir normale.

G. R. 5.250.000.

Hémoglobine : 85 %.

G. B. 6.200 avec 53 % de poly.

Le nombre des plaquettes a oscillé constamment entre 180.000 et 290.000. Dans les mois qui ont suivi sa sortie de l'hôpital, la malade a encore présenté une manifestation pharyngée avec grosse tuméfaction des ganglions cervicaux, mais sans ulcération. Dans son sang il n'y a pas plus de 20 % de polynucléaires.

OBSERVATION N° 58

GUTHLEIN. — Malade en cours de traitement antisyphilitique a reçu 6 cc3 de mesurol (bismuth).

Début par gingivite et pyorrhée alvéolo-dentaire sans température. Le lendemain température à 39°5 et stomatite ulcéreuse.

Après la huitième injection, température 39°2.

Tableau du sang :

G. R. 6.640.000.

G. B. 2.000.

Lympho. : 74 %.

Mono. : 23 %.

Poly. neu. : 1 %.

Poly. éosino. : 2 %.

Formes jeunes : 3 %.

Par la suite le nombre de polynucléaires redevient normal et les phénomènes cliniques s'amendent. Guérison.

OBSERVATION N° 59

STOCKINGER. — Homme de 38 ans. Le 24 novembre, il y a un an, angine à monocytes qui récidiva le 25 janvier. Le 27 avril, tuméfaction des ganglions cervicaux et sous-maxillaires avec formule sanguine agranulocytaire. Puis pleurésie purulente traitée chirurgicalement. Le 27 octobre, stomatite ulcéreuse avec nouvelle formule agranulocytaire améliorée par le néo-salvarsan. Le 27 novembre, cet homme est de nouveau pris subitement de fièvre élevée avec tuméfaction des ganglions cervicaux et sous-maxillaires.

Tableau du sang :

1.100 avec 96 % de lymphocytes.

Sur les lames, la réaction des oxydases est négative. Sous l'influence d'une injection d'adrénaline (0,75) le chiffre des G. B. remonte. Dans les jours suivants on continue l'adrénaline avec des transfusions et des injections de thyroxine intraveineuses, la formule redevient peu à peu normale, les ganglions cervicaux suppurent et quatorze jours après le début de la maladie il y a 17.000 G. B. avec 77 % de polynucléaires.

OBSERVATION N° 60

SPENGLER. — Homme de 28 ans ayant présenté après un début brutal le tableau clinique habituel de l'agranulocytose : fièvre élevée, atteinte grave de l'état général, stomatite et angine ulcéro-membraneuse, un ganglion sous-angulo-maxillaire un peu gros avec G. B. 420 ; poly. : 3 %.

Le quatrième jour, le taux des G. B. remonte d'une façon graduelle ; le dixième jour il y en a 8.700 ; les ganglions sous-maxillaires suppurent. Guérison au bout de trois semaines.

OBSERVATION N° 61

BOCK et WIEDE. — Femme de 22 ans, syphilis secondaire traitée en ville par le mésurol ; puis, à l'hôpital, par bismogénol et salvarsan.

Après la première injection de bismogénol, exanthème avec chute des leucocytes à 2.000 et fièvre élevée. Seuls les granulocytes sont lésés. Après amélioration, on recommence le bismogénol et, de nouveau, chute des leucocytes et fièvre. Granulopénie grave.

Evolution vers la guérison. On continue le traitement antisypilitique, mais avec le salvarsan qui est bien supporté.

OBSERVATION N° 62

BOCK et WIEDE. — Femme de 22 ans, traitée comme spécifique par bismuth et salvarsan. Fièvre élevée, stomatite ulcéreuse, rien aux amygdales. Les ganglions du cou sont un peu tuméfiés. Le foie est gros, pas de diathèse hémorragique.

Sang : 2.400 G. B. ; poly. : 2 %.

Au quatorzième jour, chute de la température en lysis. Amélioration de l'état général.

Le dix-huitième jour il y a 10.800 G. B. avec :

51 % de poly.

42 % lymphocytes.

7 % monocytes.

La malade sort presque guérie.

OBSERVATION N° 63

BOCK et WIEDE. — Femme de 36 ans, fièvre typhoïde dans l'enfance. Atteinte depuis quatre semaines de diphtérie (?). La malade se relève, mais elle est de nouveau prise de maux de gorge, la fièvre remonte, faiblesse extrême de l'état général. Sur les deux amygdales enduit grisâtre, muqueuses très rouges, haleine fétide, il n'y a rien ailleurs : pas d'ictère.

Puis une gingivite ulcéreuse apparaît ; on procède à l'extraction de deux dents, on fait des irradiations sur les amygdales. Après ce traitement, la température tombe et la malade guérit.

Tableau du sang :

G. B. vont de 3.000 à 6.800, puis 12.000.

Poly. vont de 8 % à 51 %.

Lymphos. : 36 %.

Monos. vont de 47 % à 60 %, puis 11 %.

OBSERVATION N° 64

BOCK et WIEDE. — Homme de 30 ans, fièvre depuis quatorze jours, épistaxis. Depuis trois jours, douleurs gingivales sans dysphagie.

Examen. — Gingivite peu importante. Nombreuses caries dentaires. Rien d'anormal par ailleurs. Formule agranulocytaire. On fait des injections de terpentinel et trois jours après la formule est normale, la température tombe, le malade est guéri.

Formes Récidivantes

OBSERVATION N° 65

MOORE et WIEDER, *in* AUBERTIN. — Femme de 42 ans. Début par angine de VINCENT avec association fuso-spirillaire. Ulcération vulvaire.

Tableau du sang :

G. R. normaux.

G. B. 1.200.

Lympho. : 80 %.

Poly. : 20 %.

Cicatrisation des ulcérations par traitement local, mais persistance de l'état infectieux avec leucopénie et hypopolynucléose pendant quarante jours, puis G. B. 7.000 ; poly. : 60 %.

Guérison complète.

Deux ans plus tard, agranulocytose typique. Mort en quelques jours.

OBSERVATION N° 66

FRANKE. — Femme de 49 ans ; il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Elle a toujours beaucoup souffert du foie sans avoir jamais d'ictère, mais les maux de tête sont fréquents, elle est faible, se fatigue facilement, elle souffre actuellement du ventre et son médecin l'envoie à l'hôpital avec le diagnostic de cholécystite.

A l'examen le teint est pâle, les conjonctives subictériques, il n'y a pas de ganglions, la gorge est rouge, les amygdales un peu grosses, rien d'anormal au foie, la rate est perceptible. Dans les jours qui suivent, le subictère devient plus net, en même temps que le foie déborde de deux doigts les fausses côtes. Cette première hospitalisation dure quarante

jours, la température baisse peu à peu, le foie redevient normal, on trouve dans les urines du colibacille et du streptocoque. La malade sort guérie avec une légère anémie.

Le nombre des G. B., qui était de 800, remonte et se fixe à 7.200 après une phase de leucocytose. Le taux des polynucléaires atteint 65 %.

Elle revient deux ans plus tard, elle a été prise d'une fièvre soudaine et d'une grande faiblesse.

A l'examen la malade est dyspnéique, son visage angoissé, la langue est recouverte d'un enduit blanchâtre, le pourtour des amygdales est tuméfié, les amygdales elles-mêmes sont tachetées d'une substance blanchâtre, épaisse, qui exhale une odeur de gangrène. La nécrose envahit toute la gorge, le pouls est bon, la température tombe ; il semble qu'il y ait une légère amélioration, mais bien vite apparaît une nouvelle aggravation de l'état général et la malade meurt deux jours après le début. Elle a 1.500 G. B. sans aucun polynucléaire.

Autopsie. — Lésions nécrotiques habituelles, cholélithiase.

OBSERVATION N° 67

BOCK et WIEDE. — Femme de 23 ans, a commencé par souffrir des dents, puis s'est plainte de gingivite et actuellement a des céphalées avec fièvre.

Examen. — Femme paraissant en bon état général. Gingivite ulcéreuse, ganglions angulo-maxillaires un peu gros. Rien aux amygdales et au pharynx, pas d'ictère, foie et rate normaux. Dans les dix jours qui suivent cet examen, il semble qu'il y ait amélioration, mais le treizième jour la fièvre remonte, la gencive est tuméfiée, ulcérée, l'haleine est fétide. La malade est prostrée.

Pendant cette première période

Les G. R. passent de 2.650.000 à 4.600.000 et les G. B. de 2.200 à 5.600.

Poly. de 17 % à 58 %.

Lymphos. de 33 % à 49 %.

Monocytes de 65 % à 4 %.

La malade est améliorée et sort de l'hôpital.

Elle revient, un an et deux mois plus tard, avec céphalée, maux de gorge, température à 39° et frissons.

Les gencives sont tuméfiées, il y a un enduit épais sur les deux amygdales. L'haleine est très fétide, ganglions cervicaux un peu gros, foie et rate normaux. Mais du subictère apparaît. Broncho-pneumonie et mort.

Il y a :

G. R. 3.900.000, puis 2.580.000.

G. B. 1.600.

Poly. 1 %.

Lymphos. : 94 %.

Mono. : 5 %.

Autopsie. — Ulcération nécrotique des amygdales avec nombreux plasmazellen, réaction des oxydases négative.

Formes Chroniques

OBSERVATION N° 68

REYE. — Femme de 45 ans, couturière, entre le 14 septembre à la clinique neurologique, puis à la clinique médicale le 24 septembre.

Antécédents familiaux : trois frères et sœurs morts en bas âge, mère morte de tuberculose, père mort d'une maladie de la gorge (?).

La malade a toujours été de constitution fragile, sans avoir cependant de maladies graves. Règles normales. A partir de 17 ans elle est sourde, à 28 ans anémie, fatigue, mauvais état général, elle est restée couchée pendant huit mois ; il y a un an, elle a soigné nuit et jour une personne gravement malade, il en est résulté du surmenage et des céphalées. Il y a huit mois, elle a été prise de maux de gorge et depuis ce moment elle se sent très lasse, sans appétit, quand elle marche elle a des vertiges, des éblouissements qui l'obligent, dit-elle, à raser les murs. Elle entre à la clinique neurologique le 14 septembre 1928.

Examen. — Femme de constitution faible, poids 58 kgs, teint pâle, pas d'adénopathie, la surdité est assez marquée, l'examen oculaire ne montre rien d'anormal.

La muqueuse pharyngée est pâle, les amygdales normales.

Tous les autres organes sont normaux. La marche est un peu hésitante, le signe de ROMBERG incertain.

Dans les urines il n'y a ni sucre, ni albumine. Wass. négatif.

Un examen de sang révèle une formule agranulocytaire et, pendant les trois mois que cette malade reste à la clinique neurologique, l'état du sang reste le même, aucune nécrose n'apparaît, l'état général s'améliore, il y a simplement quelques céphalées de temps en temps.

Voici quelques chiffres pour montrer que la formule resta à peu près la même tout le temps :

Dates	Hém.	G.R.	G.B.	Pon.	PO. Bas.	PO. eo.	Lympho.	Gd.Mo.	Mat
15/9	80	4,9	1800	11	1	3	83	2	0
12/11	80	4,1	900	9	0	4	80	6	1
17/11	70	4,15	1100	3	1	4	77	15	0

Le 17 novembre, la malade sort en excellent état malgré sa formule leucocytaire. Trois jours après, le 20 novembre, elle fait venir son médecin traitant pour une petite éruption d'herpès sur une paupière, elle se plaint d'une grande lassitude. L'herpès disparaît spontanément. Le 30 novembre, elle souffre de coliques, on incrimine la constipation. Le 5 décembre, le médecin est de nouveau appelé pour des douleurs de la région anale. A l'inspection, le médecin constate une infiltration œdémateuse de la région anale et un tout petit ulcère à l'anus de vilain aspect. La malade est envoyée tout de suite dans une clinique chirurgicale. Elle est vue par le professeur SUDECK qui ignore l'histoire de la première hospitalisation, la malade très sourde s'explique mal. SUDECK pense à un carcinome du rectum, mais comme elle a raconté qu'elle a fait un premier séjour dans une clinique médicale, la malade est de nouveau revue par REYE qui a été prévenu. Elle est à ce moment apyrétique mais brusquement, en vingt-quatre heures, une fièvre élevée s'installe.

Le 8 décembre elle est abattue, cyanosée, avec une fièvre élevée, il n'y a pas d'ictère, pas d'hémorragie non plus, toute la région bucco-pharyngo-laryngée est normale. A l'index gauche et à l'annulaire droit se forment des ulcérations nécrotiques superficielles, sèches, entourées d'une zone un peu rouge et œdématiée. Tachycardie. Quelques râles fins aux deux bases. Foie et rate normaux. A la pointe du sarcum, il y a une petite nécrose superficielle, sèche, de la grandeur d'une lentille. La région anale est œdématiée, avec un ulcère radiaire à l'anus très douloureux, humide, de 1 cm. de diamètre.

Tableau du sang :

G. R. 3.550.000.

Hémoglobine : 73 %.

G. B. 220.

Lympho. et moyen mono. : 80 %.

Grand mono. : 4 %.

Poly. neu. : 7 %.

Poly. éosino. : 7 %.

Métamyélocytes : 2 %.

Malgré une transfusion, l'état général s'altère rapidement et la malade meurt le lendemain du jour où s'est installée la fièvre. Sur un étalement fait quelques instants avant la mort il n'y avait pas de granulocytes du tout. .

Autopsie. — Nécrose de la région anale, pas d'adénopathie, poumons congestionnés, cœur normal ; la rate est grosse, assez friable, la structure folliculaire est altérée ; l'intestin est intact, sauf dans la dernière portion du rectum où l'on voit un anneau de taches nécrotiques grosses comme des pois, sans zone de réaction.

Moelle fémorale, tiers supérieur rouge et grasseuse dans les deux tiers inférieurs.

OBSERVATION N° 69

GUTHLEIN. — Homme de 53 ans. Chancre syphilitique à l'âge de 23 ans. Pneumonie il y a huit mois.

Début soudain. Frissons. Fièvre à 39°. Angine.

G. B. 3.000 ; poly. : 4 %.

A l'examen il n'y a pas encore d'angine très marquée, mais nécrose rapidement progressive de la muqueuse anale et développement d'un abcès à la marge de l'anus.

Gros foie, grosse rate. Sucre dans les urines. Température 38°. Wassermann négatif. Les polynucléaires sont à un taux normal (69 %).

L'abcès est incisé et l'on institue un traitement anti-diabétique. On fait, en même temps, des injections de néosalvarsan sous l'influence desquelles le nombre des leucocytes semble diminuer. On pratique alors des irradiations et des injections de lait qui sont sans efficacité.

G. B. 4.000 avec 63 % de polynucléaires et quelques formes jeunes.

Le malade a été soigné pendant vingt et un jours. Il sort de l'hôpital, mais revient cinq mois plus tard dans un état de lassitude extrême. Il y a toujours du sucre dans les urines, la leucopénie persiste avec 2.500 globules blancs ; 50 % de lymphocytes, 42 % de polynucléaires, 8 % de monocytes.

OBSERVATION N° 70

LEUCHTENBERGER. — Femme de 53 ans, sans antécédents remarquables, présente actuellement une ulcération syphilitique de la jambe (Wasserman fortement positif) que l'on soigne depuis quatre mois dans une clinique dermatologique.

Cette malade est évacuée dans un service de médecine parce que, depuis quelques jours, elle tousse, a une gorge rouge tous les matins avec température à 40° et souffle systolique au cœur.

A l'examen on constate un état général déficient, température à 40°, la peau est blafarde, il n'y a ni ictère, ni œdème, ni taches hémorragiques, le pharynx est rouge, la langue chargée. Pas d'ulcérations. Quelques râles fins au poumon droit, souffle systolique au cœur, pouls à 100, tension 11,5. Foie et rate normaux, sur la face externe de la jambe gauche ulcération syphilitique qui va jusqu'à l'os.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 55 %.

G. R. 3.940.000.

G. B. 1.600-800.

Lympho. : 96 %.

Mono. : 2 %.

Poly. n. : 2 %.

Hémoculture : staphylocoque blanc.

Temps de sédimentation : 15 minutes.

Temps de coagulation : 6 minutes.

Temps de saignement : 20 minutes.

On pratique journellement des irradiations et tous les deux jours des transfusions. Sous l'influence de ce traitement le nombre des leucocytes remonte progressivement, le taux des polynucléaires atteint peu à peu 60 % en l'espace de deux mois et demi environ et la malade est de nouveau évacuée, bien améliorée, sur le service de dermatologie pour son ulcère qui commence d'ailleurs à guérir.

Formes associées à l'Anémie

OBSERVATION N° 71

FRIEDEMANN. — Femme de 47 ans. Début, il y a quinze jours, par des douleurs à la gorge qui n'ont fait qu'augmenter; l'amygdale gauche aurait été à ce moment couverte d'une couche onctueuse puis se serait ulcérée.

A l'examen : pas d'œdème, pas d'exanthème ; à la cuisse gauche ulcère plat de la dimension d'une pièce de deux francs, sec, ne présentant pas de granulations. A l'index gauche panaris bien délimité, sans zone de réaction alentour. La malade est extrêmement faible, l'haleine est très fétide, l'amygdale gauche est crevassée, le pharynx et la langue sont recouverts de mucus visqueux, poumons normaux, bruits du cœur sourds, foie et rate normaux, température 39°.

Tableau du sang :

G. R. 2.500.000.

Plaquettes : 200.000.

Hémoglobine : 45 %.

Petits lympho. : 48 %.

Grands lympho. : 36 %.

Myélocytes à noyaux polymorphes : 2 %.

Il y a, en outre, 14 % de cellules atypiques avec noyaux doubles et de grandes cellules avec noyaux présentant çà et là des vacuoles. Il n'y a pas de myéloblastes. La malade meurt dix-sept jours après le début de sa maladie.

Autopsie. — Dans la moelle osseuse, graisse presque pure, érythrocytes et leucocytes peu abondants.

OBSERVATION N° 72

LIPINSKI et ARTIMOWSKA, in AUBERTIN. — Enfant, angine diphtéroïde à début brusque, ulcération du voile du palais.

Hémoglobine : 25 %.

G. R. 1.310.000, anisocytose, poikilocytose.

G. B. 2.220, dont 9 % de polynucléaires neutrophiles et 3 % de mononucléaires granuleux.

Guérison en un mois avec perte de substance du voile.

OBSERVATION N° 73

BANTZ-ZADEK, *in* AUBERTIN. — Femme de 45 ans. Angine diphtéroïde ; ulcération cutanée au-dessus de la symphyse pubienne.

Hémoglobine : 43 %.

G. R. 2.570.000, anisocytose, poïkilocytose, polychromasie.

G. B. 800 à 1.000, dont 4 % de neutrophiles.

Plaquettes : 250.000.

A la période terminale, apparition de pétéchies sur la jambe droite et hémorragies conjonctivales.

Mort en quelques jours.

OBSERVATION N° 74

HIRSCH, *in* AUBERTIN. — Femme de 25 ans. Amygdalite, stomatite et pharyngite ulcéreuses.

Hémoglobine : 50, puis 15 %.

G. R. 2.300.000, puis 740.000.

G. B. 600, dont 4 % de polynucléaires et 4 % de myélocytes.

A la période terminale, purpura des membres inférieurs.

Mort en quelques jours.

OBSERVATION N° 75

BUCK. — Femme de 45 ans. Vue pour la première fois, à la demande du chirurgien traitant, en octobre 1928. S'était plainte cinq semaines auparavant de douleurs dans la région anale accompagnées d'un gonflement considérable qui fut diagnostiqué hémorroïdes. Il existait alors une hémorragie très légère du rectum. La douleur était intolérable depuis trois jours. La cure radicale des hémorroïdes fut pratiquée et on découvrit une fissure anale assez profonde. Le soir de l'opération la température s'éleva à plus de 100° F. Elle quitta l'hôpital au bout de six jours malgré les conseils du médecin. Chez elle la faiblesse s'accrut, mais la malade ne se plaignait plus de douleurs et la température était irrégulière. Il y eut des vomissements, elle maigrit de

13 k. 600 en quinze jours et cette femme est examinée aujourd'hui parce qu'elle se plaint surtout d'un état de faiblesse extrême ; quand on l'interroge elle déclare qu'elle a eu, il y a vingt ans, de l' « anémie » ; il y a quatre ans, un lumbago et il y a trois mois, une grippe assez forte.

Examen. — Malade bien développée, l'état général ne semble pas mauvais, la malade paraît apathique et triste, température 101°4 F., pas d'ictère, pas de pétéchiies. La langue est rouge, recouverte d'un enduit brunâtre ; le reste de la muqueuse est normal. La thyroïde paraît légèrement augmentée de volume, au poumon droit il y a quelques râles humides, la matité cadiaque est élargie, les bruits du cœur sont réguliers, mais tumultueux, galop protodiastolique ; à la pointe, souffle très doux ; abdomen normal, à part une légère contracture musculaire dans la partie inférieure. Aucun signe de méningite. Au niveau de la fissure anale, léger écoulement fétide.

Les séro-diagnostics sont négatifs. Wassermann négatif, hémoculture négative, urines normales.

Pendant les jours qui suivirent l'arrivée de la malade à l'hôpital on pratiqua une ponction lombaire dont le résultat fut négatif. Des radios montrèrent des images correspondant à un processus inflammatoire aigu du poumon droit avec atteinte du hile gauche. L'état local de la région anale s'améliora avec des pansements. L'examen rectal, le 11 novembre, montra une induration des régions périanales et une ulcération profonde de 3 cm. Au toucher, on sentait une ulcération cratériforme du côté gauche du canal ano-rectal. Les bords de l'ulcération étaient épaissis et indurés, il n'existait pas d'infection de l'espace pelvi-rectal supérieur ou d'inflammation localisée à la région ischio-rectale. La malade continua à décliner et mourut le 3 décembre, un mois et demi environ après son entrée à l'hôpital.

Tableau du sang le 30 octobre :

G. R. 3.220.000.

G. B. 3.950 avec polyl. neu. : 21 %.

Poly. neu. : 2 %.

Poly. baso. : 1 %.

Mononucléaires : 6 %.

Le 3 novembre, il y a 60 % d'hémoglobine, 100.000 plaquettes, le nombre des polynucléaires tombe à 10 % ; le

chiffre des G. R. diminue lui aussi peu à peu. A la fin de l'évolution il n'y en a plus que 1.085.000 avec 17 % d'hémoglobine seulement.

Le nombre des plaquettes tombe aussi à 18.000. Enfin, une numération montre longtemps avant la mort que le nombre des polynucléaires est tombé à 4 %. Il y a, en outre :

Petits lymphos. : 70 %.

Monocytes : 9 %.

Lymphocytes granuleux : 6 %.

Grands lymphos. : 1 %.

Myéloblastes : 4 %.

Il y a 1 normoblaste dans toute la préparation.

Une ponction du sternum fut faite le 7 novembre ; on trouva beaucoup de myélocytes.

On pense qu'un facteur toxique ou septique empêchait les myélocytes d'être actifs et de passer dans la circulation.

Autopsie. — La moelle osseuse du fémur montrait des cellules nombreuses et normales. Activité modérée des cellules blanches et rouges, hyperplasie myéloïde, mégacaryocytes.

Formes avec Thrombopénie

Formes avec Syndrome hémorragique

OBSERVATION N° 76

MOORE et FOLEY, *in* AUBERTIN. — Homme de 38 ans. Atteint de syphilis nerveuse traitée par le salvarsan. Aussitôt après la huitième injection, 0,60, éruption morbilliforme, puis purpura avec fièvre et albuminurie. Secondairement, ictère. Mort en une quinzaine de jours.

Les globules blancs, qui étaient quelques semaines auparavant au nombre de 9.200, tombent progressivement jusqu'à 600, la veille de la mort. Le pourcentage des polynucléaires subit la même chute progressive : on n'en trouve plus que 0,5 % à la période terminale. En opposition avec ces troubles graves de la leucopoïèse, le nombre des G. R. était encore de 3.480.000 aux approches de la mort.

OBSERVATION N° 77

PFAB, *in* AUBERTIN. — Homme de 31 ans. Début progressif par fièvre et mal de gorge. Pharyngite nécrotique et hémorragique avec trismus.

G. R. nombre normal.

G. B. 1.150, puis 700, puis 100.

Sur cinquante globules blancs, trois granulocytes (éosinophiles). Absence de plaquettes. Malgré transfusions, aggravation, extension de la nécrose et mort le quatrième jour.

Autopsie. — Lésions ulcéro-nécrotiques des amygdales, de la luette, de la langue, du pharynx. Hémorragies punctiformes du péricarde, des bassinets et de l'estomac. Erythro-poïèse

et leucopoïèse médullaires très diminuées ; absence de polynucléaires, absence de mégacaryocytes. Réaction des oxydases négative sur les lames de sang et les frottis de la moelle osseuse.

OBSERVATION N° 78

FLANDIN. — Homme de 38 ans. Syndrome infectieux aigu avec purpura des membres inférieurs ; trismus ; haleine fétide, hématome amygdalien et péri-amygdalien qui donne lieu à une grosse hémorragie, saignement des gencives ; hématurie, moelena. L'hémoculture est négative.

Dans le sang :

G. R. 3.900.000.

G. B. 300.

Polynucléaires : 2 %.

Amélioration des phénomènes hémorragiques par des transfusions, mais accentuation des phénomènes infectieux, suppuration de l'hématome péri-amygdalien et mort le huitième jour avec manifestations broncho-pneumoniques.

OBSERVATION N° 79

LEUCHTENBERGER. — Homme de 20 ans, aurait été intoxiqué par du plomb au début de l'année. Début, il y a quatorze jours, par fatigue, frissons, mal de gorge, fièvre élevée. Depuis huit jours il est tenu au lit par une fièvre continue. Un médecin croit à une pneumonie.

A l'examen : température 39° ; dyspnée, haleine fétide, la langue est très chargée, les gencives sont saignantes, la face inférieure de la langue et la muqueuse des joues sont ulcérées, les amygdales tuméfiées avec perte de substance. Ganglions sous-maxillaires un peu tuméfiés mais indolores. Rien par ailleurs.

Un prélèvement de la gorge montre des spirochètes, des cocci et bactéries diverses.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 75 %.

G. R. 3.850.000.

G. B. 450.

Lympho. : 98 %.

Neutro. : 2 %.

Plaquettes : 8.000.

Temps de saignement : 14 minutes.

Dans les urines, nombreux leucocytes, G. R. et éléments épithéliaux.

Hémoculture stérile.

On fait des irradiations, des injections de trypaflavine, des transfusions ; mais l'état général s'aggrave. Le malade est euphorique ; les urines sont hémorragiques ; les G. B. tombent à 400. Mort dix-huit jours après le début.

La veille de la mort, l'hémoculture a donné de nombreuses colonies de colibacilles.

Autopsie. — Il y a des signes de diathèse hémorragique dans tous les organes.

OBSERVATION N° 80

LEUCHTENBERGER. — Homme de 46 ans. Nombreuses angines dans les antécédents. Depuis six semaines amaigrissement rapide, maux de gorge et dysphagie. Depuis trois semaines, grosse gengivite avec chute des dents. Il y a huit jours des taches rouges non prurigineuses sont apparues sur la nuque et aux extrémités.

Examen. — Malade très cachectique, euphorique, fièvre à 39°-40°. Pas d'ictère, ni d'œdème, exanthème à la nuque et aux extrémités. Stomatite ulcéreuse avec dents déchaussées, amygdales grosses et rouges, pas d'ulcérations, rien par ailleurs.

Dans le sang :

G. R. normaux.

Hémoglobine : 75 %.

G. B. 1.500 sans polynucléaires.

Hémoculture stérile. Wassermann négatif.

On fait des irradiations tous les trois jours, le nombre des leucocytes diminue jusqu'à 600. Le jour de la mort il y en a 2.800.

Durée de l'évolution : six semaines environ.

OBSERVATION N° 81

LEUCHTENBERGER. — Femme de 50 ans. Depuis deux jours, maux de tête violents, mal de gorge. Délire.

Examen. — Femme de constitution robuste, température élevée, écoulement purulent de l'oreille, dyspnée.

Peau subictérique, plusieurs hématomes aux extrémités. Les amygdales sont un peu grosses, recouvertes d'un enduit jaune ou gris sale. Grosse angine nécrotique, ganglions sous-maxillaires tuméfiés et douloureux des deux côtés. Poumons: respiration diminuée à la base droite, rien par ailleurs.

Dans le sang :

Hémoglobine : 82 %.

G. R. 4.100.000.

G. B. 2.000 sans polynucléaires.

Beaucoup de plaquettes.

Hémoculture : strepto-hémolytique.

Mort deux jours après le début.

Autopsie. — Processus gangréneux de la gorge, laryngite. Pharyngite, anémie et dégénérescence graisseuse du foie, ulcération intestinale. Il n'y a nulle part de cellules présentant une réaction des oxydases positive.

OBSERVATION N° 82

RAILLET. — Petite fille de 10 ans. Parents bien portants. Arthrite purulente à l'âge de 20 mois, varicelle, scarlatine, rougeole.

Le 4 octobre 1929, ictère infectieux. Le 3 janvier, purpura sur la face dorsale de l'avant-bras droit ; ecchymoses sur les jambes, ulcération saignotante et suppurante sur la face interne de la joue droite. Pas de fièvre.

Le 5, frissons, vomissements, douleurs au niveau de l'ulcération de la joue.

Le 6, température élevée 39°6.

Dans le sang :

G. R. 3.960.000.

G. B. 1.600.

Hémoglobine : 80 %.

Valeur globulaire : 1.

Poly. : 6 %.

Lympho. : 67 %.

Moyen mono. : 18 %.

Monocytes : 9 %.

Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation normal. Wassermann négatif.

Hémoculture le 7 janvier : méningocoque C.

La température se maintient très haut ; de nouveaux éléments purpuriques, des épistaxis apparaissent, le signe du lacet est positif. La plaie de la joue s'étend, elle a un aspect noirâtre, la lèvre inférieure est violacée.

Souffle systolique de la pointe, aggravation de l'état général, mort le 9 janvier.

Formes avec Anémie et Syndrôme Hémorragique

OBSERVATION N° 83

MOORE et FOLEY, *in* AUBERTIN. — Femme de 22 ans. A la suite de la quatrième injection pendant un traitement à l'arséno-benzol : angine agranulocytaire avec anémie sévère et purpura hémorragique.

G. B. 2.800 sans aucun polynucléaire.

Evolution vers la guérison.

OBSERVATION N° 84

BOUCHE. — Jeune homme de 21 ans. Il s'agit d'un ouvrier peintre en miroiterie qui, depuis quatre mois et demi, présente des maux de tête, survenant par crise et souvent à l'occasion d'un effort. Facilement dyspnéique ; la fatigue s'accroît, le malade n'a plus d'appétit, la température atteint 39°. C'est pourquoi il entre à l'hôpital.

Examen. — Température 39°. Pouls à 100. Eréthisme cardiaque manifeste. Souffle systolique doux au foyer aortique et pulmonaire ; bruit de rouet à la sous-clavière des deux côtés.

Langue humide, décolorée comme les gencives et les lèvres. Douleurs gengivales, pharynx et larynx normaux. Foie et rate normaux. Dans les urines forte quantité d'urobiline ; les phénomènes les plus marqués sont en somme : l'anémie avec la température élevée.

Tableau du sang :

Hémoglobine : 34 %.

G. R. 1.320.000, tous normaux, nombreux macrocytes, valeur globulaire 1,27.

G. B. 2.800.

Poly. neutro. : 52 %.

Lymphocytes : 36 %.

Grands monos. : 12 %.

Il y a là un début d'agranulocytose compliquant l'anémie.

L'hémoculture est négative, l'état du malade empire rapidement : pendant sept jours la température oscille entre 38° et 39°5, la somnolence s'accroît ; la dyspnée, l'abattement persistent, le cœur s'accélère. On fait un traitement à la septicémine ; on traite l'anémie par du fer réduit à l'acide chlorhydrique et par la méthode de WHIPPLE.

Tableau du sang :

G. R. 920.000 sans aucune forme nucléée.

G. B. 200 sans aucun polynucléaire.

Les bruits du cœur s'assourdisent, le pouls s'accélère, la dyspnée est intense et le malade, complètement prostré, meurt avec une forte hyperthermie vingt-deux jours après le début de sa maladie.

OBSERVATION N° 85

BAIZE et BOQUIEN. — Jeune homme de 19 ans. Sans antécédents pathologiques nets, simplement fatigué depuis quelques semaines. Entre à l'hôpital pour angine, hémorragies gingivales et épistaxis.

Examen. — Asthénie très marquée, malade pâle, paraissant infectée. Température à 40°, lèvres et langue fuligineuses, gencives gonflées et rouges, haleine fétide, la cavité buccale est le siège d'un suintement sanguin continu. Pharynx tuméfié, très rouge, dysphagie extrême. Les ganglions cervicaux et sous-maxillaires sont gros, ainsi d'ailleurs que ceux d'autres territoires éloignés, aines et aisselles, foie et rate normaux. On pense à une leucémie aiguë, on pratique un examen du sang.

G. R. 1.650.000.

G. B. 800.

Poly. : 16 %.

Monocytes : 71 %.

Lymphos. : 10 %.

Eosino. : 1 %.

Myélocytes : 2 %.

Plaquettes : 18.000.

Il y a quelques hématies nucléées ; un examen bactériologique du mucus pharyngé ne montre ni bacilles de LÖEFFLER, ni association fuso-spirillaire. Dans les jours qui suivent la température reste très élevée, aggravation des hémorragies et de l'état général, état comateux et mort huit jours après l'entrée à l'hôpital.

OBSERVATION N° 86

PERRIN. — Femme de 47 ans. Début par hémorragies nasale et anale, fièvre élevée et affaiblissement de l'état général. Quelques taches ecchymotiques apparaissent sur l'abdomen, ulcération sur le pharynx, aucune adénopathie.

G. R. 1.682.000.

G. B. 1.200.

Poly. : 4 %.

Lympho. : 16,36 %.

Monocytes : 78 %.

Myélocytes : 1,50 %.

Quelques hématies nucléées.

Mort cinq jours après le début de la maladie.

OBSERVATION N° 87

JACQUELIN CELICE et LANGLOIS. — Jeune homme de 27 ans, a contracté la syphilis il y a quatre mois ; a reçu une première série de novar et a fait, dans les quinze jours qui ont suivi, une angine de VINCENT. Actuellement, en cours de traitement antisiphilitique (deuxième série). Ce malade présente des signes d'anémie intense avec fièvre élevée ; l'angine de de VINCENT s'est aggravée constamment, en même temps que des phénomènes hémorragiques discrets apparaissaient : quelques taches purpuriques très clairsemées. Il est actuellement très pâle, température à 40°, langue saburrale avec tuméfaction saignotante des gencives, lésions ulcéreuses du pharynx, pas de grosse tuméfaction ganglionnaire, epistaxis légère. Sur la peau quelques éléments purpuriques, foie et rate un peu augmentés de volume.

Examen de gorge : spirilles.

Tableau du sang :

G. R. 1.400.000.

G. B. 1.600.

Polynucléaires : 15 %.

Cellules primordiales : 2 %.

Hémoglobine : 60 %.

Temps de saignement : 9 minutes.

La température se maintient à 40°. On fait des injections d'anthéma, des transfusions. Le malade meurt six jours après son entrée avec :

G. R. 1.100.000.

Hémoglobine : 30 %.

G. B. 400 avec 10 % de polynucléaires.

OBSERVATION N° 88

FRANK. — Femme de 33 ans ayant contracté la syphilis quatorze ans auparavant. Nombreuses cures combinées. Quelques jours après une injection arsénobenzolique, agranulocytose avec purpura hémorragique et anémie à 1.250.000.

G. B. 1.200.

Poly. très diminués.

Thrombopénie. Mort en quinze jours.

OBSERVATION N° 89

AUBERTIN, BLANSSTEIN et LEHMANN. — Femme de 31 ans ayant présenté une roséole syphilitique au début de 1926 pour laquelle elle reçoit onze injections de novar, plus deux injections de cyanure par semaine. En juin, juillet et août de la même année, une série de douze injections de QUINBY ; en décembre 1926, janvier et février 1927, douze injections de QUINBY jointes, en décembre 1926, à 0,75 de stovarsol trois fois par semaine. En 1928, on fait deux cures de QUINBY de douze injections et deux cures d'acétylarsan de dix injections. La dernière injection d'acétylarsan est faite en fin décembre 1928. A ce moment : lassitude, asthénie, insomnie ; puis, le 26 janvier 1929, angine fébrile qui devient rapidement ulcéro-nécrotique et s'accompagne de subictère, d'hémorragies gingivales et d'un très mauvais état général.

Sang :

G. R. 1.750.000.

G. B. 400, dont 7 % de poly. neutrophiles et 4 % d'éosinophiles.

Temps de saignement : 28 minutes.

Temps de coagulation : 15 minutes.

Mort le 21^e jour après le début de l'angine en dépit d'une thérapeutique par transfusions sanguines, irradiations des épiphyses et injections de nucléinate de soude.

OBSERVATION N° 90

AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN. — Homme de 42 ans ayant contracté la syphilis dix-neuf ans auparavant et n'ayant pas reçu d'injections de novar depuis plus de quatre ans. Agranulocytose bismuthique à début progressif avec anémie modérée (G. R. 3.000.000) et purpura hémorragique.

G. B. 5.200, dont 5 % de poly. neutrophiles (260 par mm³).

Evolution mortelle dix jours après le début des gros accidents.

OBSERVATION N° 91

BOCAGE et FILLIOL. — Homme de 30 ans atteint de syphilis secondaire. Angine agranulocytaire avec purpura et thrombopénie ayant débuté le jour même de la deuxième injection d'une deuxième série de novar. (La dernière injection de la première série avait déjà entraîné l'apparition d'un purpura).

G. B. 1.500 dont 18 % de poly. neutrophiles (270 par mm³).

Temps de saignement : 55 minutes.

Evolution mortelle en huit jours.

OBSERVATION N° 92

KASTLIN. — Femme de 24 ans. A subi, pendant ces deux dernières années, un traitement antisyphilitique. Le 11 mars on a commencé une sixième série de néo-diarsénol et huit jours plus tard apparaissent des maux de gorge avec tuméfaction des ganglions cervicaux gauches, fièvre, ictère, anorexie, épistaxis légère. L'expectoration est un peu striée de sang. Actuellement la langue est un peu saburrale ; au

niveau de la dernière molaire droite, il y a une ulcération ; les amygdales sont normales. Légère matité du poumon droit. Cœur, foie et rate normaux. Pas de taches hémorragiques sur la peau. Température, 101° F.

Tableau du sang :

G. R. 4.000.000.

Hémoglobine : 64 %.

G. B. 2.500 avec :

6 % poly.

2 % éosino.

74 % lymphos. dont 56 % grands lymphos.

Monocytes : 18 %.

Les granulations sont bien colorées, les noyaux des lymphocytes sont réguliers, la forme des monocytes est parfois irrégulière, quelques-uns ont un noyau bilobé, réaction des oxydases négative ; temps de saignement : 25 minutes ; temps de coagulation : 7 minutes ; hémoculture négative.

Dans la gorge, strepto hémolytique, association fusospirillaire.

Le quatrième jour, des taches purpuriques apparaissent sur l'avant-bras gauche, l'angine augmente et l'ulcération de la bouche gagne en surface. Les G. B. tombent progressivement à 520, en même temps que l'état général s'aggrave, et la malade meurt le huitième jour.

Autopsie. — Pétéchies disséminées sur la peau ; taches hémorragiques sur le péricarde et sur le péritoine ; moelle osseuse jaune rougeâtre dans le tiers inférieur du fémur droit ; la moelle des vertèbres lombaires est grasseuse.

Histologiquement : Rate ; follicules malpighiens petits, mais bien dessinés dans la pulpe ; prédominance des cellules réticulo-endothéliales sur les lymphocytes. Dans les ganglions lymphatiques du cou, hyperplasie du tissu réticulo-endothélial. Dans la moelle, nombreuses cellules larges avec noyau grand et pâle parsemé de grosses granulations, cytoplasme clair et vacuolaire. Il n'y a pas de polynucléaires, les cellules rouges et les mégacaryocytes sont normaux.

OBSERVATION N° 93

WIDAL et Mme BERTRAND-FONTAINE, in AUBERTIN. — Homme de 30 ans. Syphilis soignée depuis cinq ans (1919).

Une série de novar en 1919, plusieurs séries en 1920. Reprise du traitement en 1924 : une série d'injections hebdomadaires, 0,15 à 0,90. La dernière piqûre, le 31 octobre, s'accompagne de signes d'intolérance passagers. Neuf jours plus tard se développe un syndrome agranulocytaire avec purpura hémorragique et anémie modérée, puis intense.

G. B. 3.400, dont 8 % de poly. neutrophiles (272 par mm³). Thrombopénie. Temps de saignement : 7 minutes. Temps de coagulation très prolongé. Evolution vers la guérison au bout de trois mois.

OBSERVATION N° 94

P.-E. WEIL et ISCH-WALL, *in* AUBERTIN. — Femme de 30 ans. Syphilis contractée neuf ans auparavant (1913). Première série de novar en 1921. Vingt jours après la dernière injection, ictère. A la fin de la même année, nouvelle série de novar qui s'accompagne de légers phénomènes d'intolérance. Au début de 1922, troisième série de novar. Quelques jours plus tard, purpura hémorragique, anémie sévère, puis angine ulcéreuse.

Temps de saignement prolongé. Thrombopénie.

G. B. 1.500, dont 10 % de poly. neutrophiles (150 par mm³). Evolution lente vers la guérison en six mois.

Autopsie. — Dégénérescence graisseuse du foie, pas d'hémorragie des séreuses, pas de lésions intestinales.

OBSERVATION N° 95

LEUCHTENBERGER. — Femme de 18 ans. Antécédents héréditaires : une tante qui souffre de diathèse hémorragique, père hémophile et très nerveux.

Antécédents personnels : Diphtérie, scarlatine, oreillons dans l'enfance, amygdalite depuis l'âge de 10 ans ; ménorrhées abondantes. Epistaxis fréquentes. La dernière menstruation a particulièrement aggravé son état général. A eu, il y a trois ans, des signes d'anémie très marquée. Un médecin, après une forte épistaxis, avait compté 2.700.000 G. B.

Actuellement, malade de constitution fragile, téguments subictériques, muqueuses pâles, pas de lésions ulcéreuses de la bouche.

Dans le sang :

G. R. 1.700.000.

Hémoglobine : 34 %.

G. B. 3.900.

Temps de saignement : 18 minutes. Temps de coagulation normal.

Il y a 17.000 plaquettes, 22 % de polynucléaires.

1 % de poly. baso.

71 % de lymphos.

2 % formes de transition.

4 % monocytes.

L'état général s'aggrave, la température s'élève à 40°. Gingivorrhagie et douleurs à la déglutition. Le nombre des G. R. et des G. B. diminue. Toutefois, sous l'influence de transfusions, l'état général semble s'améliorer.

G. R. 1.575.000.

Hémoglobine : 38 %.

G. B. 2.200 avec 54 % de polynucléaires.

Le malade meurt avec température à 40°. Il n'y avait plus que 1.900 G. R. avec 1.300 G. B. et 30 % de polynucléaires.

OBSERVATION N° 96

AUBERTIN CAYLA et R. LÉVY, *in* AUBERTIN. — Homme de 28 ans ayant contracté la syphilis en 1925. Une série de novars en 1925. En 1926, nouvelle série : quelques jours après la septième injection, syndrome infectieux avec angine ulcéreuse et phénomènes hémorragiques.

Sang :

G. R. 1.700.000.

G. B. 1.000, dont 3 % de poly. neutrophiles et 4 % de mastzellen.

Temps de saignement : 20 minutes.

Mort le dix-neuvième jour après la dernière injection de novarsénobenzol.

OBSERVATION N° 97

CLERC, ROBERT LÉVY et VIALARD, *in* AUBERTIN. — Femme de 24 ans. Syphilis récente. En janvier 1928, première série

de novar interrompue après la troisième injection en raison de purpura. Quelque temps plus tard reprise du traitement : la cinquième injection provoque un malaise intense suivi de purpura ; puis, deux jours plus tard, syndrome toxi-infectieux avec trimus, stomatite nécrotique et hémorragique.

Tableau du sang :

G. R. 1.920.000.

G. B. 800, dont 2 % de poly. neutrophiles.

Plaquettes : 32.000.

Temps de saignement : 20 minutes. Temps de coagulation : 45 minutes.

Mort le dixième jour malgré tentative thérapeutique par transfusions sanguines et irradiations des épiphyses.

OBSERVATION N° 98

COMBES, *in* AUBERTIN. — Homme de 54 ans. Une série de huit injections d'arsénobenzol est bien tolérée ; quatorze jours après la septième injection d'une série de sulfarsénobenzol : angine agranulocytaire avec purpura, hémorragies et anémie sévère.

Plaquettes : 175.000. G. B. 500, avec absence de polynucléaires. Mort.

OBSERVATION N° 99

GORKE, *in* AUBERTIN. — Femme de 45 ans, syphilis secondaire. Dix-huit jours après la deuxième injection de novar, angine agranulocytaire avec purpura, hémorragies et anémie à 1.600.000.

Plaquettes : 10.000. G. B. 600, dont 12 % de polynucléaires. Evolution mortelle.

OBSERVATION N° 100

GORKE, *in* AUBERTIN. — Femme de 33 ans. Huit jours après injection arsenicale, agranulocytose mortelle avec anémie et purpura hémorragique.

OBSERVATION N° 101

MOORE et KEIDEL, *in* AUBERTIN. — Femme de 50 ans. Sept jours après la neuvième injection d'une série de novar, angine agranulocytaire avec purpura hémorragique et anémie modérée.

Plaquettes : 23.000. G. B. 550, dont 4 % de poly. neutrophiles. Evolution mortelle.

Formes associées à des états lymphadéniques

OBSERVATION N° 102

JAFFE, *in* AUBERTIN. — Il s'agissait d'une femme de 36 ans qui présentait depuis quelques années des adénopathies cervicales. Certains paquets ganglionnaires avaient été extirpés. Elle vint à l'hôpital pour un état de malaise et d'asthénie marqué, et l'examen du sang montrait à ce moment : un taux subnormal de G. R., une leucopénie à 1.000. Pour 100 éléments : un seul polynucléaire neutrophile, 89 lymphocytes et 10 monocytes.

Quelques jours après se développait une légère tuméfaction anale, un abcès se forma qui se fistulisa et pour lequel on dut intervenir, en même temps l'état du sang se modifiait, le nombre des G. B. montait à 3.900, dont 54 % de polynucléaires. L'amélioration clinique et hématologique fut telle que la malade put bientôt rentrer chez elle, mais moins de deux mois plus tard un syndrome agranulocytaire typique se développait avec fièvre, ictère, lésions ulcéreuses buccales, leucopénie à 800 avec disparition totale des polynucléaires. La mort survint en quelques jours.

L'autopsie révéla des lésions granulomateuses avec fibrose au niveau des ganglions, de la rate et d'une surrénale. Il n'y avait pas de polynucléaires neutrophiles, ni d'éosinophiles, mais des cellules de STERNBERG typiques. La moelle osseuse était agranulocytaire. La réaction des oxydases et la réaction des peroxydases étaient négatives dans tous les organes et sur les lames de sang.

OBSERVATION N° 103

CLERC, DESCHAMPS et STIEFFEL, *in* AUBERTIN. — Il s'agissait d'un homme de 26 ans qui présenta un état infectieux

grave avec lésions nécrotiques du pharynx évoluant en quelques semaines vers la mort.

Les examens du sang, faits à plusieurs reprises, montrèrent une déglobulisation progressive et assez accentuée, une leucopénie inférieure à 4.000 et qui atteignit une fois même 1.000. Au point de vue qualitatif, il y avait diminution considérable du taux des polynucléaires :

2 à 7 %, mais on trouvait parfois quelques myélocytes neutrophiles :

0 à 7 % et surtout 8 à 17 % des globules blancs étaient des leucoblastes.

L'autopsie montra qu'il n'existait en aucun point de lymphomes proprement dits, ni de production lymphadénique. La moelle costale n'était pas rouge, mais grasse et son aspect cytologique rappelait celui du sang circulant.

OBSERVATION N° 104

SCHAEFER, *in* AUBERTIN. — Homme de 46 ans qui, dans un premier stade, présenta un syndrome agranulocytaire d'apparence primitive, avec lésions bucco-pharyngées, anémie modérée, leucopénie à 850 et disparition des granulocytes. Il n'y avait pas d'éléments embryonnaires dans la formule blanche.

En quelques mois la guérison clinique est obtenue avec retour du sang à un état normal.

Un mois plus tard apparaît une leucémie aiguë des plus typiques avec 70.000 G. B., dont 70 % de myéloblastes. La mort survient au bout de quatorze jours.

OBSERVATION N° 105

STOCKE. — Jeune fille de 21 ans. Vers l'âge de 9 ans elle aurait eu une très forte angine.

Depuis vingt-cinq jours, angine avec faiblesse de l'état général et température croissante. Depuis quatre jours la situation s'est aggravée et la malade consulte.

Examen. — Taches pétéchiales aux coudes, foyer pneumonique aux deux bases, foie gros, amygdales grosses avec érosion saignotante et fausses membranes, hémorragie conjonctivale à l'œil gauche. Température, 40°4. Pouls, 130, très faible ; dyspnée moyenne.

Tableau du sang :

G. R. 3.500.000.

Hémoglobine : 50 %.

G. B. 29.600 sans polynucléaires.

Le jour suivant, l'état général est le même ; 40.000 G. B., ce sont uniquement des éléments à un noyau. L'hémoculture est négative et la malade meurt quatre jours après son entrée à l'hôpital, présentant encore une formule agranulocytaire malgré 34.000 G. B.

Autopsie. — Rate volumineuse, à la coupe gris rouge, structure totalement bouleversée. Dégénérescence graisseuse du foie, les ganglions mésentériques et inguinaux sont gros, la moelle du fémur droit a un aspect lymphoïde. Hémorragies punctiformes sur le péricarde et la muqueuse intestinale. Microscopiquement, on ne trouve nulle part de granulocytes ; la réaction des oxydases est négative.

Après la mort on trouve : dans la rate, du streptocoque ; dans la vésicule biliaire, streptocoque et coli-bacille ; dans la moelle osseuse, streptocoque et staphylocoque doré.

Formes frustes

OBSERVATION N° 106

LEUCHTENBERGER. — Femme de 69 ans. Antécédents : rhumatisme à la jambe droite depuis un mois. Depuis ce moment, la malade est fatiguée ; il y a huit jours sont apparues des douleurs intestinales, dont on n'a pas trouvé la cause, avec fièvre à 39°.

On a posé le diagnostic de fièvre typhoïde ou grippe.

Examen. — Température 40° ; malade très fatiguée, muqueuses très pâles, pas d'œdème, ictère, pas d'exanthème, pas de taches hémorragiques. La gorge est légèrement rouge. Signes de bronchite aux poumons, les bruits du cœur sont sourds, le foie et la rate sont normaux.

Dans le sang :

Hémoglobine : 75 %.

G. B. 1.600 avec :

Poly. neutro. : 42 %.

Poly. baso. : 2 %.

Mono. : 4 %.

Lympho. : 52 %.

Wassermann négatif. Hémoculture stérile. Dans les urines nombreux leucocytes, cylindres hyalins, coli-bacille et diplocoques. Dans les jours qui suivent, le nombre des leucocytes oscille aux environs de 1.600, tombe une seule fois à 800. Le nombre des poly. neutro. n'est pas descendu au-dessous de 35 %. L'hémoculture a toujours été négative, les sérodiagnostics négatifs aussi.

Malgré des injections d'essence de thérébentine, des irradiations, malgré des injections de collargol, la malade meurt dix-sept jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie. — Pharyngite pseudo-membraneuse, infarctus hémorragique du poumon, plages nécrotiques dans les ganglions lymphatiques. Nécrose miliaire du foie et de la rate. Cholécystite chronique, calculs de la vésicule.

OBSERVATION N° 107

BALTZER, *in* AUBERTIN. — Femme de 20 ans. Atteinte de syphilis secondaire, angine agranulocytaire pure. G. B. 3.000, dont 22 % de polynucléaires. Mort en six jours.

OBSERVATION N° 108

MOORE et FOLEY, *in* AUBERTIN. — Femme de 37 ans. Après la cinquième injection d'une série d'arsénobenzol, agranulocytose pure sans angine. G. B. 3.800, dont 10 % de poly. neutro. Guérison.

OBSERVATION N° 109

KRUMBAAR, *in* AUBERTIN. — Femme de 21 ans. Atteinte de syphilis secondaire. Angine agranulocytaire, post-arsénobenzolique, température 39°6, angine érythémateuse. Prostration légère.

G. B. 3.700.000.

G. B. 3.300, avec 0,50 de poly. et 34 % de myélocytes.
Guérison en six semaines.

OBSERVATION N° 110

MOUQUIN et FLEURY. — Homme de 32 ans. En cours de traitement par novar. Début brusque avec température à 39°6, angine érythémateuse. Prostration légère.

G. R. 2.710.000.

G. B. 800.

Hémoglobine : 70 %.

L'angine disparaît, chute de la température en lysis. Il n'y a aucun signe de diathèse hémorragique, une deuxième numération donne :

G. R. 2.740.000.

G. B. 1.000.

12 % de polynucléaires.

1 myélocyte.

53 % de mono.

17 % de lymphos.

Plaquettes très rares.

Au bout de quinze jours, la formule est redevenue normale.

OBSERVATION N° 111

MOUQUIN et FLEURY. — Homme de 28 ans. Chancre il y a quinze mois. Traitement par le novar ; a reçu, depuis quinze jours, quatre injections de bismuth. Il n'y a pas eu de traitement arsenical depuis un an.

Début brusque, température à 40°, prostration, rachialgie, gorge un peu rouge, légère tuméfaction des ganglions cervicaux.

Tableau du sang :

G. R. 4.060.000.

G. B. 4.000.

Poly. : 6 %.

Grands mono. : 27 %.

Mono. ordinaires : 65 %.

Lymphocytes : 2 %.

Plaquettes rares. Aucun signe de diathèse hémorragique.

Le quatrième jour, la température est tombée à 37° ; il y a 4.560.000 G. R. ; 10.000 G. B. avec 57 % poly. neutro. ; 4 % poly. éosino.

OBSERVATION N° 112

BOCK et WIEDE. — Médecin assistant de la radiothérapie. Après un mois de travail intensif dans le laboratoire, les granulocytes tombent à 34 %. La guérison est très lente.

OBSERVATION N° 113

BOCK et WIEDE. — Sœur du Service de la radiothérapie, a travaillé pendant trois semaines au laboratoire. Granulopénie à 46 %.

BIBLIOGRAPHIE

ALLAN. — *Am. of. Int. Méd. Arbor.*, déc. 1928.

AMANTEA. — *Arch. di farmac. sperim. e. science aff.* 1924,
Bd 27, n° 5.

ASKEY. — *Calif. and. Western Medicine*, juillet 1929.

AUBERTIN. — Les réactions sanguines dans les urémies graves (*Thèse Paris*, 1905).

— Article anémies graves in *Nouveau traité de Médecine*, sept. 1917.

— Le diagnostic clinique de la leucémie aiguë (*Journal Méd. Français*, oct. 1922, p. 410).

— Traitement de la leucémie myéloïde par le benzol (*Journal Méd. Français*, 1922, p. 445).

— Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post-arséno-benzolique (*Monde Méd.*, 1926, p. 885).

AUBERTIN et LÉVY. — Sur un cas d'agranulocytose puré (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1928, n° 9, p. 456).

— L'agranulocytose (*La Médecine*, mars 1928).

— Agranulocytose (*Arch. Mal. du cœur*, juin 1928).

— Agranulocytose et Syphilis (*Annales de Méd.*, fév. 1930).

BAADER. — *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.* 1922, CXL, f. 2.

BAIZE et BOQUIEN. — Revue générale (*Gazette hôpitaux*, 5 janv. 1929).

BALTZER. — Beitrag zur Kenntnis der agranulocytose (*Virchow's Archiv*, déc. 1926, p. 681).

- BANTZ. — Beitrag zur Frage der agranulocytose (*Münch. Méd. Woch.*, 17 juillet 1925, n° 24, p. 1.200).
- Leukemiartige Zustandbilder mit dem Blutefund einer extremen Leukopenie (*Méd. Klin.*, 1923, n°s 51 et 52).
- BENATT et PFEUFFER. — Grippe et agranulocytose (*Münch. Méd. Woch.*, 1929, n° 31).
- BENHAMOU. — *Annales de Médecine*, fév. 1930.
- BENHAMOU, NOUCHY, SUDAKA-PLANTY. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juillet 1929).
- BLANTON RICHMOND. — *The Journ. of. Am. Méd. Ass.*, 22 juin 1929.
- BLUMENTHAL. — *Med. Wochen.*, 1928, H. 26.
- BOCAGE et FILLIOL. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 déc. 1928.
- BOCK et WIEDE. — *Fol. Hæmat.*, août 1930, sur: "über Agran. Aleukie Amyelhamie und andere Hæmozytotoxikosen.
- BOUCHE. — Anémie fébrile avec agranuloc. (*Le Scalpel de Liège*, 19 avril 1930).
- BOSWELL. — Leukocytosis in surgical infections (*Buffalo Méd. Journ.*, 1906-1907, p. 523).
- BROMBERG et MURPHY. — *Jour. A.M.A.*, 4-29.
- BUCK. — Agranuloc. associée à une ulcération anale (*The Journ. of. the Am. Méd. Ass.*, 9 nov. 1929).
- CARRAU. — *Ann. de la Facultad de Méd. Montevideo*, juin 1928).
- CARNOT WEISSENBACH. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} juillet 1927).
- CHASSEL. — Aleucie hémorragique (*Klin. Woch.*, 15 oct. 1929).
- CHEVALLIER FLANDIN. — Un cas d'aleucie hémorragique (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 juin 1929).
- CHEVALIER PARENT. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 mai 1927 (Angine à monocytes).
- CHEVALLIER. — La maladie de WERNER SCHULTZ (*Le Sang*, 1929, n° 3).

- CHIARI et REDLICH. — Zur Frage der agranulocytose (*Wien. Klin. Woch.*, 1926, n° 52, p. 1.310).
- CHRISTOF. — Agranulocytose in Saugles Alter. (*Wien. Klin. Woch.*, 14 mars 1929).
- CLERC. — Art. Leucémies in *Nouv. Traité de Méd.*; sep. 1927.
— Les limites de la lymphadénie en clinique (*Rev. de Méd.*, mars 1927, n° 1).
- CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL. — Agranulocytose ou leucoblastomatose aleucémique (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, LI, n° 8).
- COMBES. — *Arch. dermat. and. syphil.*, fév. 1929, n° 5.
- COUROD. — *Nebraska, Méd. Journ.* 1925, X, p. 48.
- DAHLEN et WAHLGREN. — Beitrag zur Kenntniss der sogenannten agranulocytose (*Act. Méd. Scanda* 1927, LXV, p. 407).
- DAVID. — Zur Frage der agranulocytose (*Méd. Klin.*, 1925, n° 35, p. 1.235).
- DESPUJOLS et MARTY. — *Bull. Soc. Méd. Militaire*, 1930.
- DOOD et WILKINSON. — Severe granulocytic aplasia of the bone marrow (*Journ. of Am. Méd. Ass.*, 1928, XC, p. 663).
- VON DOMARUS. — Zur Lehre von der agranulocytose (*Klin. Woch.*, 23 avril 1929).
- DUFOURT. — Angine agranulocytaire chez une fillette de 12 ans (*Bull. Soc. de Pédiatrie*, 1927, n° 10, p. 509).
- DWYER and HELWIG. — *Am. J. of diseases of children*, juin 1928.
- EHRMANN et PREUSS. — Uber Leukopénie und Schwund der granulocyten bei Sepsis (*Klin. Woch.*, 1925, n° 6).
- ELKELES. — Beitrag zu dem Krankheitsbild der angina agranulocytotica (*Méd. Klin.*, 1924, n° 46, p. 1.628).
- EVANS. — *Archiv. of. Int. Méd.*, janvier 1926, t. XVII, p. 1.
- FAURE, BEAULIEU et LÉVY BRUHL. — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique (*Ann. de Méd.* 1924, XV, n° 2, p. 97).
- FEER. — Beitrag zur Frage der agran. (*Schweitzer Med. Woch.*, 5 mai 1926).
- FEROUD. — Purpuras post-arsénobenzoliques (*Bruxelles Médical*, 20 juin 1926).

- FIESCHIE. — L'agranulocytose (*La Riforma Medica*, Naples, 21 avril 1930).
- FLANDIN. — Un cas d'agranulocytose (*Bull. Soc. des Hôp. de Paris*, oct. 1926).
- FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication par des vapeurs de benzol (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 janvier 1922).
- FRANK. — Aleukia hæmorrhagica (*Berl. Klin. Woch.*, 1925, n^{os} 37-41).
- FRANKE. — *Fol. Hæmat.*, mars 1930.
- FRIEDEMANN. — Angina agranulocytotica (*Med. Klin.*, 1923, n^o 41).
- Uber angina agranulocytotica (*Zeitschriften für Hals, Nase und Ohren*, 1925-1926, XIII, p. 473).
- Heilung der angina agranulocytotica durch die Röntgenstrahlen (*Deuts. Méd. Woch.*, 1927, 2.111, n^o 52).
- *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 6 juin 1930.
- FUMAGALLI. — Contributions à l'étude de la soi-disante agranulocytose (*Pensiero Med.*, 20 mars 1927).
- GAMMA. — Agranulocytosie espressione ematologica di certe forme cliniche di septi (*Policlinico* 1926, p. 517).
- GIMPLINGER. — Uber einen Fall von Sepsis mit schwerer Funktionsstörung der hematopoietischen apparate (*Med. Klin.*, 3 août 1924).
- GÆSCHELIN. — *Arch. Intern. Oto-Rhino*, juillet 1929, fasc. 3 (Odessa).
- GORKE. — *Münch. Med. Woch.*, 1920, t. LXVII, p. 1.226.
- GUNDRUN. — *Archiv. of. Intern. Med.*, mars 1928, p. 343.
- GUTHLEIN. — *Fol. Hæmat.*, décembre 1929.
- GUTRY. — *Berlin Klin Woch.*, 1905, XLII, p. 1.067.
- HART. — Combined ludwigsangina, agranulocytic angina and septicemia, *Laryngoscope*, mai 1927, XXXVII, p. 357.
- HALLERMANN. — *Fol. Hæmat.*, août 1930.
- HAVERSKAMP. — Agranulocytosis (*Nederl. Tijd. v. Gen.*, 9 nov. 1927).

- HERZ. — *Wiener Klin. Woch.*, 1909.
- HILL. — *Calif and West Med.*, nov. 1926, t. XXV, p. 609.
- HUNTER. — *Agranulocytic angina (case with fracture of tibia)*, *Laryngoscope* 1926, XXXVI, p. 348.
- HIRSCH. — *Über angina agranulocytotica (Münch. Med. Woch.*, 1927, LXXIV, p. 762.
- HIRSCHFELD et DUNNER. — *Zur differential diagnose zwischen Sepsis und akuter Leukemie (Berlin Klin. Woch.*, 1925, n° 1, p. 9).
- HOCHE. — *Wien. Klin. Woch.*, H. 10, 1928.
- HOPMANN. — *Deutsch Archiv. für Klinik Med.*, 1923, CXLII, f. 3-4.
- HOLM. — *De l'agranulocytose (Le Scalpel de Liège*, 12 avril 1930).
- HUEBER. — *Münch. Med. Woch.*, 24 mai 1929, p. 881.
- JACOB et DOUADY. — *Agranulocytose chez tuberculeuse traitée par la crisalbine (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mai 1930).
- JACOBOWITZ. — *Zentralblatt für Hals Nase Ohren Kund.*, Bd 15 Heft 1.
- JACQUELIN CELICE LANGLOIS. — *Bull. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 21 janvier 1929.
- JAFFE. — *Agranulocytaire Symptomenkomplex bei Hodgkin-dem, lymphogranulomatom (Münch. Med. Woch.*, nov. 1926, p. 2.012.
- JEDLICKA (Vlad.). — *Sbornik tetarsky*, 1923. Formules hémalogiques anormales au cours des septicémies.
- JOLLY. — *Leucocytes et rayons X (Strasbourg Médical*, 5 oct. 1925).
- KASTLIN. — *Agranulocytic angina (The Amer. Journ. of Med. Sc.*, juin 1927, p. 799).
- KAZNELSON. — *Med. Klin.*, 17 avril 1928.
- KINDLER. — *Monatschr. für Ohrenheilk.*, 1926.
- KÖNIGSBERG. — *Klin Woch.*, 30 juillet 1929.
- KÖHLER ZITTAU. — *Deuts. Archiv. f. Klin. Med.*, 1927, S. 155.
- KORACH. — *Med. Klinik.*, 26 juillet 1929.
- KRUMBHAAR (E.-B.). — *Leukemoïd blood pictures in various clinical conditions (The Am. Journ. of Med. Sc.*, oct. 1926).

- LANDAU et HELD. — *Journ. de physique et path. génér.*, 1928, n° 3.
- LANDON. — Conditions simulating acute lymphatic leukemia (*The Amer. Journ. of Med. Sc.*, CCXX, p. 3, 1925).
- LANDSBERG. — *Klin. Woch.*, 12 mars 1929, p. 507.
- LAUNOIS et LÉVY-BRUHL. — Action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hématopoïétiques (*C. R. Soc. de biologie*, 1920, t. LXXXII, p. 215).
- LAUTER. — Zur Frage der mit agranulocytose inhergehenden Falle von septischer angina (*Med. Klin.*, 21 sep. 1924).
- LÉON (Mlle). — Uber gangreneszierende. Prozesse mit Defekt des granulocytensystems (*Deutsch Archiv. f. Klin. Med.*, août 1923, n° 1 et n° 2).
- LEUCHTENBERGER. — Uber agranulocytose (*Klin. Woch.*, 1926, p. 1.492).
- Contribution à l'étude de l'agranulocytose (*Fol. Hæmat.*, 1929, 39 H. 1., oct.).
- Thérapie der gegenwart*, avril 1930.
- LÉVY-BRUHL. — Action leucotoxique du benzène : applications à la pathologie générale et à la thérapeutique (*Biol. Méd.*, 1921, n° 10).
- LEVISOHN. — Septicemia : relation to cellular pathologie immunity and reticulo endothelial systems (*Deutsch. Méd. Woch.*).
- LICHT et HARTMANN. — Zur Frage der agranulocytose (*Deutsch Med. Woch.*, 11 sept. 1925).
- LINDBORN. — On agranulocytosis (*Art. Med. Scand.*, 1925, suppl. 16, p. 581).
- LIPINSKI et ARTIMOWSKA. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose (*Polska gazetta letarska*, 1926, t. V, B° 29-30, Analysée dans le sang, 1927, p. 171).
- LINTHICUM. — *Californ. and. Western Med.*, 1927, Bd 78, n° 27, juin.
- LINSEY-W. BATTEN. — *The Lancet*, 2 mars 1929.
- LOWETT. — Agranulocytic angina (*Journal of. the American Med. Assoc.*, 8 nov. 1924, n° 19).
- MARCHAND. — Uber ungewohnliche starke lymphocytose in anschluss an infektionen (*Deutsh Archiv. f. Klin Med.*, 1913, p. 110).

- MOORE et FOLEY. — Serious réactions from the salvarsan and diarsenol, brands of arsphenamin (*Archiv. of Derm. and Syphil.*, janvier 1920).
- MOORE et KEIDEL. — *Archiv. of Derm. and Syphil.*, t. IV, 1921, p. 169.
- MOORE et WIEDER. — Agranulocytic angina (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1925, LXXXV, p. 512).
- MOUQUIN-FLEURY. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 juin 1929.
- MOUZON. — Agranulocytose (*Presse Médicale*, 9 oct. 1926).
- MUSSIO-FOURNIER. — Leucémie lymphoïde avec leucopénie (*Archiv. des mal. du cœur*, 1920, n° 7, p. 307).
- NEWTON. — Industrial blood poisons (*The Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 1920, 2, XXIV, n° 17, p. 1.149).
- NOTHMANN. — Zur Klinik d. agranulocytose (*Klin. Woch.*, n° 45).
- PAROULEK. — *Archives des mal. du cœur*, 1927, p. 648.
- PAPPENHEIM-PLESCH. — *Zeitssch. f. experim. Path. in Ther.*, 1913, Bd 12.
- PELNAŘ. — Leucopénie maligne, septicémie, leucémie aiguë (*Casopis lekaru Ceskych.*, 1924, n° 46).
- PENDERGAST. — Agranulocytic angina cases (*Canada Med. Ass. Journ.*, 1927, t. XVII, p. 446).
- PERRIN. — *Bul. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 28 janvier 1929.
- PÉTRI. — *Deutsch Med. Woch.*, 27 juillet 1925.
- PFAB. — Ein Beitrag sur Frage der Agran. unter, Berücksichtigung der Therapie (*Wien. Klin. Woch.*, 1925, n° 49).
- PIETTE. — *Histo-pathology of agranulocytic angina*, 1925, LXXXIV, p. 1.415.
- PIRCHAN. — *Sbornik tetarsky*, 1923.
- POUZIN-MALÈGUE (Mme). — Agranulocytose post-arsénobenzolique (*Bul. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 21 déc. 1928).
- RAILLET. — *Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, nov. 1930.
- REICHE. — Thrombopenische purpura bei akute Sepsis mit leukopenischem und lymphatischem Blutbild (*Med. Klin.*, 1925, p. 1.418).

- REID. — Aleukia hæmorrhagia (*The Lancet*, 4 août 1928).
- REYE. — Drei Fälle von agranulocytose (*Deutsch. Med. Woch.*, 1926, p. 1.153).
- Zur Frage der agranulocytose (*Med. Klin.*, 15 février 1927).
- Lésions de la peau (*Dermatologische Wochenschrift*, 30 nov. 1929).
- RIBADEAU-DUMAS et POISOT. — Anémies graves au cours des maladies infectieuses aiguës (*Pr. Méd.*, 1907, p. 313, n° 40).
- ROBERTS et KRACKE. — Agranulocytose (*Journ. A.M.A.*, 13 sep. 1930).
- ROCH MOZER. — Agranulocytose (*Pres. Méd.*, 15 sep. 1926).
- *Bul. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 17 déc. 1926.
- ROHMER, BALDRIDGE et HAUSMANN. — *Arch. of Path. and lab. med.*, 1926, t. I, p. 221.
- RÖSSELER SCHITTENHELM. — *S. de Phys. et Path. génér.*, 1928, n°s 2 et 3.
- ROSE and HOUSER. — The identity of so called agranulocytic angina (*Archiv. of Int. Med.*, mars 1929, p. 402 et 482).
- ROTTER. — Beitrag zur path. anatomie der agranulocytose (*Virchow's Arch.*, 1925, p. 17).
- SABRAZES. — *Archives mal. du cœur*, oct. 1928.
- SCHÆFFER. — Zur differential diagnose der agranulocytose (*Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 1926, p. 191).
- Agranulocytose (*Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, fas. 4, mai 1926).
- SCHULTZ. — Gangreneszierende Prozesse mit Defekt des granulocytensystems (*Deutsch. Med. Woch.*, 3 nov. 1922).
- Nouvelles observations sur l'agranulocytose (*Münich Med. Woch.*, n° 39, 1918).
- Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln, Berlin 1925, J. SPRINGER (*Klin. Woch.*, 13 août 1929, p. 1.530).
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Die agranulocytose (*Med. Klin.*, n° 44, 1925, p. 1.495).

- SCHENK et PERRY PEPPER (O.-H.). — Concerning confusion between acute leukemia and infections mononucleosis (*Am. Journ. of Med. Sc.*, 1926, CLXXI, n° 3, p. 320).
- SCHWARTZ. — *Wien. Klin. Woch.*, 1904.
- SELLING. — Benzol als Leukotoxin (*Bertrag zur pathol. anatomie*, 1911, LI, p. 576).
- SIMON. — *Bul. Méd.*, 1929, p. 244.
- SINSON et LARA. — Significations de la leucopénie avec lymphocytose absolue ou relative dans les infections (*Arch. Med. Caen* 1925, et *Philippine Island Med. Assoc. J.*, XI, XII, 1923).
- SKILES. — Agranulocytic angina (*Journ. of Amer. Med. Assoc.* 1925, LXXXIV, p. 364).
- SOUDERN. — *Value of the blood count in Sepsis*, New-York, *M. J.*, 1906, p. 1.245.
- SPENGLER. — *Wien. Klin. Wochens.*, 9 janvier 1930.
- SPRINT et EVANS FRANK. — *Bul. Sohm Hopkins* 1920, XXX.
- STÆMMLER. — Agranulocytose (*Mediz. Welt*, 19 oct. 1929).
- STOCKÉ. — *Fol. Hæmatol.*, février 1930.
- STOCKINGER. — *Zeitschrift f. die ges. experim. Med.*, 1929, Bd. 65.
- STURSBURG. — *Med. Klin.*, 1912, p. 520.
- STERN HARTMANN. — *Klin. Woch.*, 1928, n° 26.
- TEMPKA. — Agranulocytozy (*Polskie Arch. Med. Wewer*, 1926, IV, p. 765).
- THRACE. — Fatal cases of agranulocytic angina (*Illinois Medic. Journ.*, janvier 1929).
- TOKUE JASUMOTO. — *Am. J. Diseases of children*, nov. 1929, p. 1.037).
- TORDAY. — *Klin. Woch.*, 1927, S. 923.
- TURK. — Septische Erkrankungen bei Verkummerung des granulocyten systems. (*Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 6).
- TURRIES. — Syndromes non classés à mononuclease (*Gaz. des Hôp.*, 1927, n° 101, p. 1.661 ; n° 103, p. 179).
- VEIT. — Entzündungs Vorgänge bei Kaninchen die durch benzol aleukocytyar gemacht vorden sind. (*Batr. Path. Anat.*, 68).
- VERSE. — *Path. Anat. Befunde bei der agranulocytose* (*Deutsch. Med. Woch.*, n° 44 (?) 1922, p. 1.496).

- VIALLE. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose (XVI^e Congrès d'O.R.L., 12 oct. 1928).
- WEELIHOU. — *Am. Journ. of Dis. of Childun*, juin 1928.
- WEILL-ISCH WALL. — *Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1922, n° 30, p. 1.421.
- *Pres. Méd.*, 1923, n° 60, p. 657.
- *Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, n° 9, p. 319.
- WEILL. — La leucémie consécutive à l'emploi des corps radio-actifs (*Pres. Méd.*, 1925, n° 78, p. 1.297).
- Anémie pernicieuse causée par le thorium (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, n° 36).
- WEILL et CLERC. — Les syndromes généraux en pathologie sanguine (*Semaine Médicale*, 6 avril 1910).
- WEISZ. — Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schultzschem symptomem komplex (*Wien. Archiv. f. Méd.*, 1927, XIV, p. 303).
- WIDAL, BERTRAND FONTAINE. — *Bul. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, n° 21, p. 980.
- WYSCHEGORODZEWA. — *Folia Hæmatologica*, juillet 1929.
- ZADEK. — Zur Frage der agranulocytose (*Med. Klin.*, 8 mai 1925).
- ZETTERQVIST. — Zur Frage der agranulocytose (*Act. Med. Scand.*, 1927, LXVII, p. 172).
- ZIKOWSKI (J.). — Zur Frage der aganutocytose (*Wien. Klin. Woch.*, 1927, XL, n°s 44 et 45).



TABLE DES MATIÈRES

	Pages
PREAMBULE	7
INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
SYNDROME AGRANULOCYTAIRE PUR...	29
SYMPTOMATOLOGIE	30
TABLEAU DU SANG.....	43
EVOLUTION. — FORMES CLINIQUES.....	55
ETIOLOGIE, PATHOLOGIE.....	65
ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	77
SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES AS- SOCIES ET FORMES FRUSTES.....	83
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	93
PRONOSTIC	97
TRAITEMENT	99
CONCLUSIONS	103
OBSERVATIONS	107
A. — SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES PURS.	109
1° <i>Formes mortelles</i>	109
2° » <i>de guérison</i>	147
3° » <i>récidivantes</i>	155
4° » <i>chroniques</i>	159

B. — SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES ASSO-	
CIÉS	163
1° <i>Formes avec anémie</i>	163
2° <i>Formes avec thrombopénie</i>	167
<i>Formes avec syndrome hémorragi-</i> <i>que</i>	167
3° <i>Formes avec anémie thrombopénie</i> <i>et syndrome hémorragique</i>	173
4° <i>Formes associées à des états lym-</i> <i>phadéniques</i>	183
5° <i>Formes frustes</i>	187
BIBLIOGRAPHIE	191

Vu :

Le Président de thèse,

Signé : COSTANTINI.

Vu : *Le Doyen,*

Signé : E. LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer

Alger, le 19 novembre 1930.

Le Recteur :

TAILLIART.

